

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001168

International filing date: 21 January 2005 (21.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-19235  
Filing date: 28 January 2004 (28.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 10 March 2005 (10.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 2 8 日  
Date of Application:

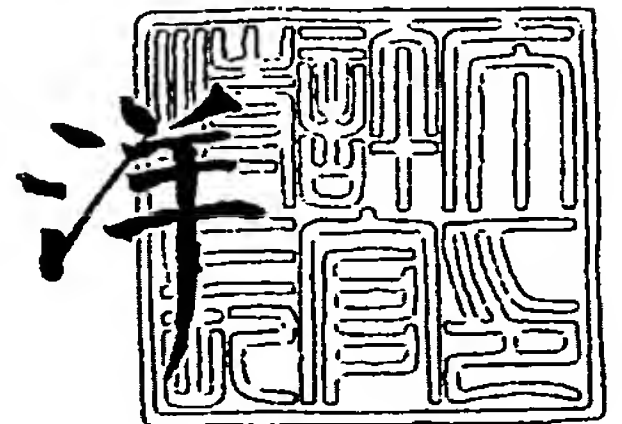
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 1 9 2 3 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 1 9 2 3 5 ]

出      願      人            キ ッ セ イ 薬 品 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   2 月 2 5 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



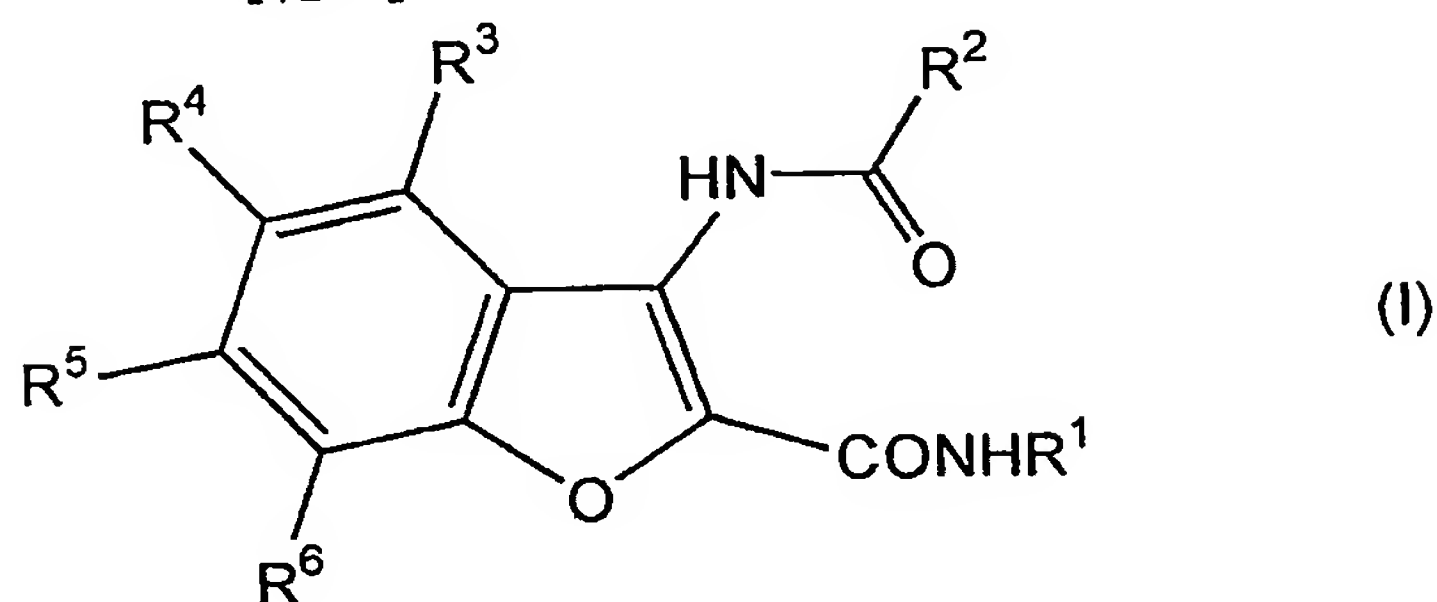
【書類名】	特許願
【整理番号】	JP-A0404-0
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D307/82
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1    キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	中村 哲也
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1    キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	塩原 寛明
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1    キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	寺尾 嘉洋
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1    キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	宮澤 敬治
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1    キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	大野田 秀樹
【特許出願人】	
【識別番号】	000104560
【氏名又は名称】	キッセイ薬品工業株式会社
【代表者】	神澤 陸雄
【電話番号】	0263-25-9081
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	066017
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



〔式中、

R<sup>1</sup> は、水素原子または低級アルキル基であり；R<sup>2</sup> は、以下の a) ~ k) :

- a) シクロアルキル基、
- b) ヘテロシクロアルキル基、
- c) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されるアリール基、
- d) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキル基、
- e) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールアルケニル基、
- f) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- g) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、
- h) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、
- i) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールスルファニル低級アルキル基、
- j) 非置換もしくは X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup> および X<sup>8</sup> からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で環が置換されるヘテロアリール基、または
- k) 非置換もしくは X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup> および X<sup>8</sup> からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で環が置換されるヘテロアリール低級アルキル基であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、以下の a) ~ r) :

- a) ハロゲン原子、
- b) 低級アルキル基、
- c) ハロ低級アルキル基、
- d) 低級アルコキシ基、
- e) ハロ低級アルコキシ基、
- f) 水酸基、
- g) カルボキシ基、
- h) 低級アルコキシカルボニル基、
- i) 低級アシル基、
- j) ベンゾイル基、
- k) ニトロ基、
- l) シアノ基、
- m)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、
- n)  $-A^2-SR^{22}$ 、

o)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、

p)  $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{25}$ 、

q) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基、または

r) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるフェノキシ基を表すか、

あるいは $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$  および $\text{X}^5$ のうち2つが隣接する場合、それらが一緒になって $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 、または $-(\text{CH}_2)_p-$ で表される基を形成し；

$\text{R}^{20}$  および $\text{R}^{21}$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはシクロアルキル基を表すか、あるいは $\text{R}^{20}$  および $\text{R}^{21}$  が一緒になって $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{O})-$ で表される基を形成するか、または $\text{R}^{20}$  および $\text{R}^{21}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成し；

$\text{A}^1$  は、結合または $\text{C}_{1-3}$  アルキレン基を表し；

$\text{A}^2$  は、結合または $\text{C}_{1-3}$  アルキレン基を表し；

$\text{R}^{22}$  は、以下のa)～d)：

a) 低級アルキル基、

b) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基、

c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるヘテロアリール基、または

d) ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基であり；

$\text{R}^{23}$  および $\text{R}^{24}$  は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、あるいは $\text{R}^{23}$  および $\text{R}^{24}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成し；

$\text{R}^{25}$  は、以下のa)～c)：

a) 低級アルキル基、

b) ハロ低級アルキル基、または

c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基であり；

mは、1または2であり；

nは、2または3であり；

pは、3または4であり；

qは、2または3であり；

$\text{X}^6$ 、 $\text{X}^7$  および $\text{X}^8$  は、それぞれ独立して、以下のa)～i)：

a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) ハロ低級アルキル基、

d) 低級アルコキシ基、

e) ハロ低級アルコキシ基、

f)  $-\text{A}^1-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、

g)  $-\text{A}^2-\text{SR}^{22}$ 、

h) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の

基で環が置換されるフェニル基、または

i) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で環が置換されるフェノキシ基であり;

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、以下の a) ~ n) :

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- c) 低級アルキル基、
- d) ハロ低級アルキル基、
- e) 低級アルコキシ基、
- f) ハロ低級アルコキシ基、
- g) 水酸基、
- h) シアノ基、

i) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で環が置換されるアリール基、

j) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ基、

k) ジ低級アルキルアミノ基、

l) 低級アルキルスルファニル基、

m) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1~3 個の基で環が置換されるアリールスルファニル基、または

n) ニトロ基を表すか、あるいは  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  で表される基を形成し、但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも一つは、水素原子以外である;

但し、3-ベンゾイルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび 1-ベンゾイルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミドを除く] で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

$R^1$  が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

$R^3$  が、水素原子、ハロゲン原子または水酸基である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

$R^2$  が、以下の a) ~ f) :

- a) シクロアルキル基、
- b) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1~5 個の基で置換されるアリール基、
- c) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- d) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1~5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、
- e) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1~5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または
- f) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1~3 個の基で環が置換されるヘテロアリール基であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  が、請求項 1 に記載した通りである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患の治療または予防剤。

【請求項 7】

前記アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患が、運動機能障害である、請求項 6 に記載の治療または予防剤。

【請求項 8】

前記運動機能障害が、パーキンソン病、ハンチントン病またはウィルソン病である、請求項 7 に記載の治療または予防剤。

【請求項 9】

前記アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患が、うつ病である、請求項 6 に記載の治療または予防剤。

【請求項 10】

前記アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患が、認知機能障害である、請求項 6 に記載の治療または予防剤。

【請求項 11】

前記アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患が、脳虚血性障害である、請求項 6 に記載の治療または予防剤。

【請求項 12】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬および脳虚血性障害治療薬から選択される少なくとも 1 種とを組み合わせる医薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】新規なベンゾフラン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する新規なベンゾフラン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アデノシンは、プリンヌクレオシドの一つであり、生体内において種々の調節機能、生理活性を有している。アデノシン受容体として、4つのサブタイプ (A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub> および A<sub>3</sub> 受容体) が知られている。アデノシンが示す作用は、G 蛋白共役型受容体ファミリーに属するこれらの膜受容体とアデノシンとの相互作用により媒介されることが知られている。

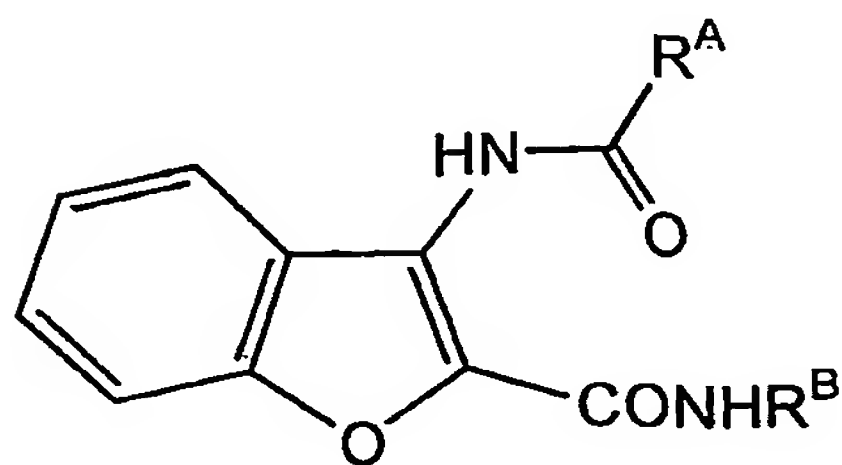
中枢神経系におけるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の分布および機能についてはよく認識されており、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体はコリン作動性、GABA 作動性、グルタミン酸作動性ニューロンの調整に関与していることが明らかとされている。また、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体はドパミン D<sub>2</sub> 受容体とも機能的に関連しており、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を拮抗することによりドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対するドパミンの結合能が増加することが知られている (例えば、非特許文献 1 参照)。ドパミンニューロンの異常に起因する疾患としてパーキンソン病が知られている。パーキンソン病は中高年齢者に好発する進行性の神経変性疾患であり、安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの協調性運動機能障害を主症状とする。その病因は中脳黒質ドパミン性神経細胞の変性による線条体ドパミンの欠乏に起因すると考えられている。アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は、協調性運動機能の調節に重要な役割を果たしている線条体に豊富に存在し、上述のようにアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体とドパミン D<sub>2</sub> 受容体とは相反性の関係にあることから、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を選択的に拮抗する薬剤はパーキンソン病、ハンチントン病、ウィルソン病などの運動機能障害の治療薬として有用であると考えられている (例えば、非特許文献 2～4 参照)。また、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の拮抗により、抗うつ作用および神経保護作用が認められることから、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤はうつ病、認知機能障害 (例えば、アルツハイマー病など) の治療薬として有用であると期待されている (例えば、非特許文献 5 および 6 参照)。またアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の拮抗は脳虚血後の障害を軽減し、脳梗塞量を低下させることが知られており、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤は脳虚血性障害 (例えば、脳卒中、脳血管攣縮後の脳障害など) の治療薬として有用であると期待されている (例えば、非特許文献 7 参照)。

## 【0003】

Sangapure S.S. および Agasimundin Y.S. らは、ベンゾフロ [3,2-d] ピリミジン誘導体を合成するための中間体として下記一般式:

## 【0004】

## 【化 2】



(式中、R<sup>A</sup> は非置換もしくはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはカルボキシ基で置換されるフェニル基、ベンジル基または低級アルキル基であり、R<sup>B</sup> は水素原子

または低級アルキルを表す)で表されるベンゾフラン誘導体を開示している(例えば、非特許文献8~11参照)。しかしながら、これらのベンゾフラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

【0005】

Basavaraj P.らは、抗菌剤、駆除剤、抗炎症薬として有用である4-オキシナフト[2,1-b]フロ[3,2-d]ピリミジン誘導体を製造するための中間体として、1-ベンゾイルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミドを開示している(例えば、非特許文献12参照)。しかしながら、このナフト[2,1-b]フラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

【0006】

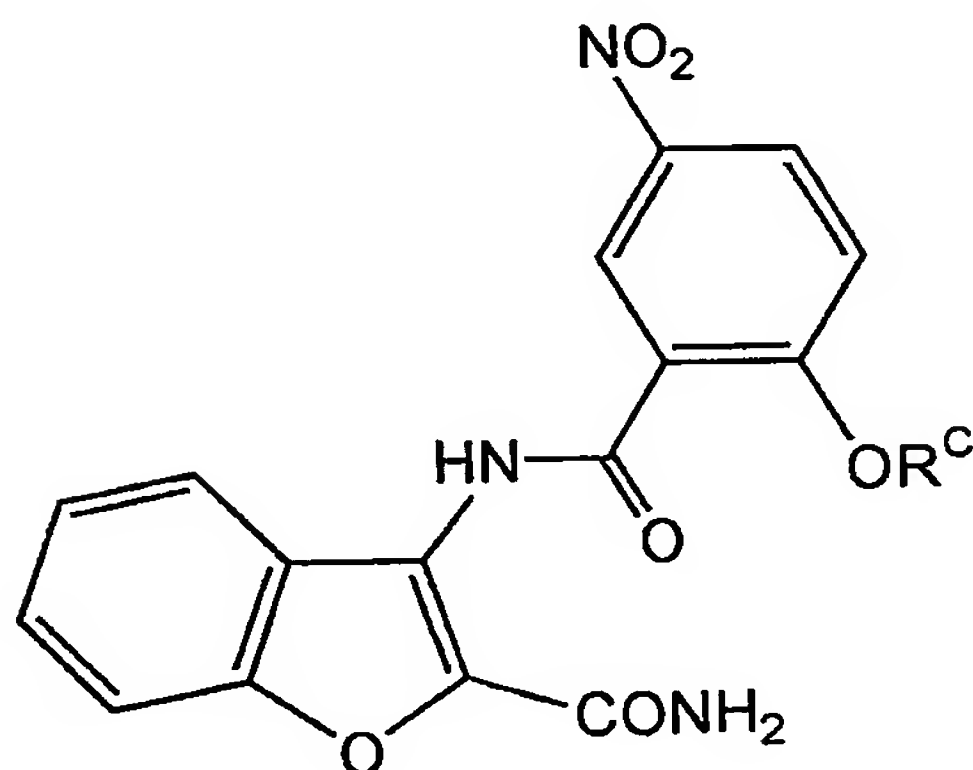
3-ベンゾイルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミドは、ケミカルアブストラクトに記載された公知の化合物であるが、この化合物の生理活性については何ら知られていない(例えば、非特許文献13参照)。

【0007】

Oota T.らは、サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤として有用であるベンゾフロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン誘導体を製造するための中間体として下記一般式:

【0008】

【化3】



(式中、 $R^C$ は低級アルキル基を表す)で表されるベンゾフラン誘導体を開示している(例えば、特許文献1参照)。しかしながら、これらのベンゾフラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

【非特許文献1】Ferre S.ら, 「Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.」, 1991年, 88巻, p.7238-7241

【非特許文献2】Ferre S.ら, 「Neurosci. Lett.」, 1991年, 130巻, p.162-164

【非特許文献3】Mandhane S.N.ら, 「Eur. J. Pharmacol.」, 1997年, 328巻, p.135-141

【非特許文献4】Varani K.ら, 「The FASEB Journal」, 2003年, 17巻, p.2148-2150

【非特許文献5】EL.Yacoubi M.ら, 「British J. Pharmacol.」, 2001年, 134巻, p.68-77

【非特許文献6】Dall'igna O.ら, 「British J. Pharmacol.」, 2003年, 138巻, p.1207-1209

【非特許文献7】Phillis J.W.ら, 「Brain Res.」, 1995年, 705巻, p.79-84

【非特許文献8】Sangapure S.S.ら, 「Indian J. Chem.」, 1978年, 16B巻, p.627-629

【非特許文献9】Agasimundin Y.S.ら, 「Indian J. Chem.」, 1981年, 20B巻, p.114-117

【非特許文献 10】 Agasimundin Y.S. ら, 「Indian J. Chem.」, 1993年, 32B巻, p. 965-968

【非特許文献 11】 Agasimundin Y.S. ら, 「Indian J. Heterocyclic Chem.」, 1994年, 3巻, p. 247-252

【非特許文献 12】 Basavaraj P. ら, 「Indian J. Heterocyclic Chem.」, 2002年, 12巻, p. 89-94

【非特許文献 13】 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 340017-67-6

【特許文献 1】 特開平 7-267961 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗作用を有する新規な化合物およびそれらの用途を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

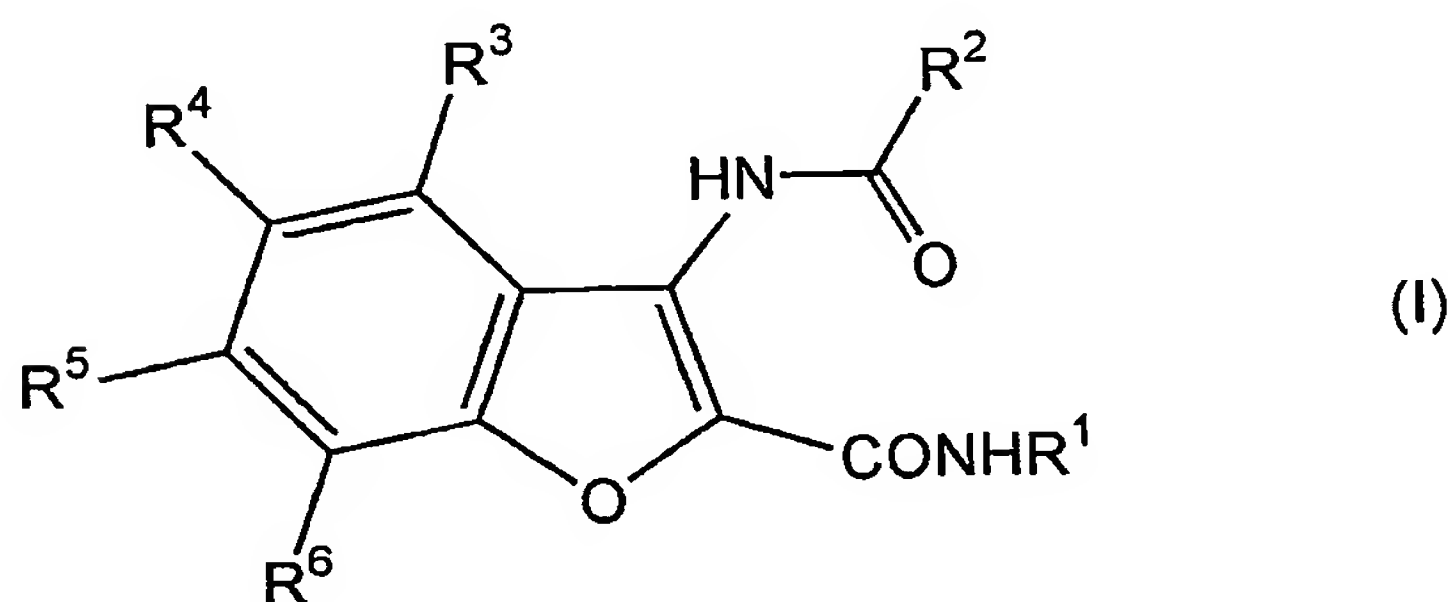
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねたところ、驚くべきことに、一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体が極めて強力なアデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗作用を有し、さらにはアデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患の治療または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明は、一般式 (I) :

【0012】

【化 4】



〔式中、

R<sup>1</sup> は、水素原子または低級アルキル基であり；

R<sup>2</sup> は、以下の a) ~ k) :

a) シクロアルキル基、

b) ヘテロシクロアルキル基、

c) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されるアリール基、

d) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキル基、

e) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールアルケニル基、

f) 低級アルコキシ低級アルキル基、

g) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、

h) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、

i) 非置換もしくは X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールスルファニル低級アルキル基、

j) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1～3 個の基で環が置換されるヘテロアリール基、または

k) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1～3 個の基で環が置換されるヘテロアリール低級アルキル基であり;

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、それぞれ独立して、以下の a)～r) :

- a) ハロゲン原子、
- b) 低級アルキル基、
- c) ハロ低級アルキル基、
- d) 低級アルコキシ基、
- e) ハロ低級アルコキシ基、
- f) 水酸基、
- g) カルボキシ基、
- h) 低級アルコキシカルボニル基、
- i) 低級アシル基、
- j) ベンゾイル基、
- k) ニトロ基、
- l) シアノ基、
- m)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、
- n)  $-A^2-SR^{22}$ 、
- o)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、
- p)  $-NH-SO_2R^{25}$ 、

q) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるフェニル基、または

r) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基を表すか、

あるいは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-O(CH_2)_mO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、または  $-(CH_2)_p-$  で表される基を形成し;

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはシクロアルキル基を表すか、あるいは  $R^{20}$  および  $R^{21}$  が一緒になって  $-C(O)-(CH_2)_q-C(O)-$  で表される基を形成するか、または  $R^{20}$  および  $R^{21}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成し;

$A^1$  は、結合または  $C_{1-3}$  アルキレン基を表し;

$A^2$  は、結合または  $C_{1-3}$  アルキレン基を表し;

$R^{22}$  は、以下の a)～d) :

a) 低級アルキル基、

b) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるフェニル基、

c) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基、または

d) ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基であり;

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、あるいは  $R^{23}$  および  $R^{24}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成し;

$R^{25}$  は、以下の a)～c) :

- a) 低級アルキル基、  
b) ハロ低級アルキル基、または  
c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基であり；

mは、1または2であり；

nは、2または3であり；

pは、3または4であり；

qは、2または3であり；

$X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は、それぞれ独立して、以下のa)～i)：

a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) ハロ低級アルキル基、

d) 低級アルコキシ基、

e) ハロ低級アルコキシ基、

f)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

g)  $-A^2-SR^{22}$ 、

h) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるフェニル基、または

i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるフェノキシ基であり；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、以下のa)～n)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

d) ハロ低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、

f) ハロ低級アルコキシ基、

g) 水酸基、

h) シアノ基、

i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアリール基、

j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアラールキルオキシ基、

k) ジ低級アルキルアミノ基、

l) 低級アルキルスルファニル基、

m) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアリールスルファニル基、または

n) ニトロ基を表すか、あるいは  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  のうち2つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  で表される基を形成し、但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも一つは、水素原子以外である；

但し、3-ベンゾイルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび1-ベンゾイルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミドを除く〕で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは薬理学的に許容される塩に関する。

【0013】

また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0014】

また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患の治療または予防剤に関する。

【0015】

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬および脳虚血性障害治療薬から選択される少なくとも 1 種とを組み合わせるなる医薬に関する。

【0016】

一般式 (I) で表される化合物において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

【0017】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> においては、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好適であり、さらに好適にはフッ素原子または塩素原子であり、最も好適にはフッ素原子であり；X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup> および X<sup>8</sup> においては、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好適であり、最も好適には塩素原子であり；R<sup>3</sup> においては、フッ素原子が好適であり；R<sup>4</sup> においては、塩素原子またはフッ素原子が好適であり、さらに好適にはフッ素原子であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> においては、塩素原子またはフッ素原子が好適である。

【0018】

「低級アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。

【0019】

「シクロアルキル基」とは、3～7 員の飽和環状炭化水素を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基が挙げられ、R<sup>2</sup> においては、シクロプロピル基が好適である。

【0020】

「ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に -NH-、-O- または -S- を含有する 4～7 員の飽和複素環基を意味し、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-2-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基などが挙げられる。

【0021】

「アルケニル基」とは、少なくとも 1 個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 個の不飽和炭化水素を意味し、例えば、ビニル基、アリル基などが挙げられる。

【0022】

「アリール基」とは、炭素数 6～10 個の芳香族炭化水素を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられ、好適にはフェニル基である。

【0023】

「アラルキル基」とは、アリール基で置換された低級アルキル基を意味し、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、ナフチルメチル基などが挙げられ、好適にはベンジル基またはフェネチル基である。

【0024】

「アリールアルケニル基」とは、アリール基で置換されたアルケニル基を意味し、例えば、スチリル基、シンナミル基などが挙げられる。

【0025】

「アリールオキシ基」とは、(アリール) - O - で表される基を意味し、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが挙げられ、好適にはフェノキシ基である。

【0026】

「アラルキルオキシ基」とは、(アラルキル) - O - で表される基を意味し、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基などが挙げられ、好適にはベンジルオキシ基である。

【0027】

「アリールオキシ低級アルキル基」とは、アリールオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フェノキシメチル基、1-フェノキシエチル基、2-フェノキシエチル基、1-メチル-1-フェノキシエチル基、3-フェノキシプロピル基、ナフチルオキシメチル基などが挙げられ、好適にはフェノキシメチル基または2-フェノキシエチル基である。

【0028】

「アラルキルオキシ低級アルキル基」とは、アラルキルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエチル基、フェネチルオキシメチル基、ナフチルメチルオキシメチル基などが挙げられ、好適にはベンジルオキシメチル基またはフェネチルオキシメチル基である。

【0029】

「低級アルキルスルファニル基」とは、(低級アルキル) - S - で表される基を意味し、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基などが挙げられる。

【0030】

「アリールスルファニル基」とは、(アリール) - S - で表される基を意味し、例えば、フェニルスルファニル基、1-ナフチルスルファニル基、2-ナフチルスルファニル基などが挙げられ、好適にはフェニルスルファニル基である。

【0031】

「アリールスルファニル低級アルキル基」とは、アリールスルファニル基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フェニルスルファニルメチル基、1-フェニルスルファニルエチル基、2-フェニルスルファニルエチル基、1-メチル-1-フェニルスルファニルエチル基、3-フェニルスルファニルプロピル基、ナフチルスルファニルメチル基などが挙げられ、好適にはフェニルスルファニルメチル基である。

【0032】

「ハロ低級アルキル基」とは、1～3個の同種または異種のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられ、好適にはクロロメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【0033】

「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0034】

「ハロ低級アルコキシ基」とは、1～3個の同種または異種のハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基などが挙げられる。

【0035】

「低級アルコキシ低級アルキル基」とは、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、エトキシメチル基などが挙げられる。

【0036】

「低級アシル基」とは、 $\text{H}-\text{CO}-$ もしくは(低級アルキル)- $\text{CO}-$ で表される基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などが挙げられる。

【0037】

「低級アルコシカルボニル基」とは、(低級アルコキシ)- $\text{CO}-$ で表される基を意味し、例えば、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0038】

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、低級アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基などが挙げられる。

【0039】

「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ジメチルアミノメチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、ジエチルアミノメチル基、2-ジエチルアミノエチル基などが挙げられる。

【0040】

「環状アミノ基」とは、環内に $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を含んでもよい、5~7員の環状アミンを意味し、例えば、1-ピロリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、アゼパン-1-イル基などが挙げられ、好適にはピロリジル基またはピペラジノ基である。当該環状アミノ基は、必要に応じて1~2個の低級アルキル基、低級アルコシカルボニル基、低級アシル基、または非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1~3個の基で置換されるフェニル基で置換されてもよく、このような置換環状アミノ基として、例えば、3, 5-ジメチルピペリジノ基、4-エトキシカルボニルピペラジノ基、4-アセチルピペラジノ基、4-フェニルピペラジノ基などが挙げられる。また当該環状アミノ基は、必要に応じて隣接する環の炭素原子がベンゼン環と縮合されてもよく、このようなベンゾ縮合環状アミノ基として、例えば、インドリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基などが挙げられる。

【0041】

「ヘテロアリアル基」とは、1~5個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~6員の単環式芳香族複素環、あるいは1~9個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する8~10員の二環式芳香族複素環を意味し、但し、これらの環は、隣接する酸素原子および/または硫黄原子を含まない。単環式芳香族複素環としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジルおよびピリダジニルなどが挙げられ、好適にはフリルまたはピリジルである。二環式芳香族複素環としては、例えば、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ベンズイミダゾリルなどが挙げられ、好適にはベンゾフリルである。これらの複素環の全ての位置異性体が考えられる(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなど)。

## 【0042】

「ヘテロアリール低級アルキル基」とは、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、3-ピリジルメチル基、3-ピリジリエチル基、3-ベンゾフリルメチル基、3-ベンゾチエニルメチル基などが挙げられる。

## 【0043】

「C<sub>1-3</sub>アルキレン基」とは、炭素数1~3の2価の直鎖飽和炭化水素鎖を意味し、当該炭化水素鎖は必要に応じて1~3個のメチル基で置換されてもよい。当該C<sub>1-3</sub>アルキレン基の具体例として、例えば、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-などの基が挙げられ、好適には-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

## 【0044】

一般式(I)で表される化合物において1つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物、およびそれらの任意の組み合わせの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物が本発明の範囲に含まれる。本発明の前記一般式(I)で表される化合物において幾何学異性が存在する場合、本発明はcis異性体、trans異性体、およびそれらの混合物のいずれも包含する。さらに一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

## 【0045】

一般式(I)で表される化合物は、塩の形態で存在することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

## 【0046】

本発明において「プロドラッグ」とは生体内において前記一般式(I)に変換される化合物を意味し、このようなプロドラッグはまた本発明の範囲内である。プロドラッグの様々な形態が当該分野で周知である。

## 【0047】

例えば、前記一般式(I)で表される化合物がカルボン酸官能基を有する場合、プロドラッグとして、当該カルボン酸基の水素原子と、以下のような基：低級アルキル基、低級アルカノイルオキシメチル、1-(低級アルカノイルオキシ)エチル、1-メチルー1-(低級アルカノイルオキシ)エチル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1-(低級アルコキシカルボニルオキシ)エチル、1-メチルー1-(低級アルコキシカルボニルオキシ)エチル、N-(低級アルコキシカルボニル)アミノメチル、1-(N-(低級アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、N,N-ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル(例えばβ-ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-低級アルキル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、あるいはピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ低級アルキルとの置換により形成されるエステルが挙げられる。また前記一般式(I)で表される化合物が、水酸基を有する場合、プロドラッグとして、当該水酸基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など)；低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、

tert-ブトキシカルボニル基など) ; またはスクシノイル基との置換により形成される化合物が挙げられる。また前記一般式 (I) で表される化合物が、 $-NH$  または  $-NH_2$  のようなアミノ基を有する場合、プロドラッグとして、当該アミノ基の水素原子と、以下のような基: 低級アシル基 (例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など) ; または低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など) との置換により形成される化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化合物は、公知の方法、例えば、T.W.Green および P.G.H.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、およびそこに記載された参考文献に従って化合物 (I) から製造することができる。

**【0048】**

一般式 (I) で表される化合物において、

$R^1$  は、好ましくは水素原子であり ;

$R^2$  は、好ましくは、以下の a) ~ f) :

a) シクロアルキル基、

b) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されるアリール基、

c) 低級アルコキシ低級アルキル基、

d) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、

e) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または

f) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で環が置換されるヘテロアリール基であり ;

$R^3$  は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子または水酸基であり ;

$R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、好ましくは以下の a) ~ i) :

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

d) ハロ低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、

f) 水酸基、

g) シアノ基、

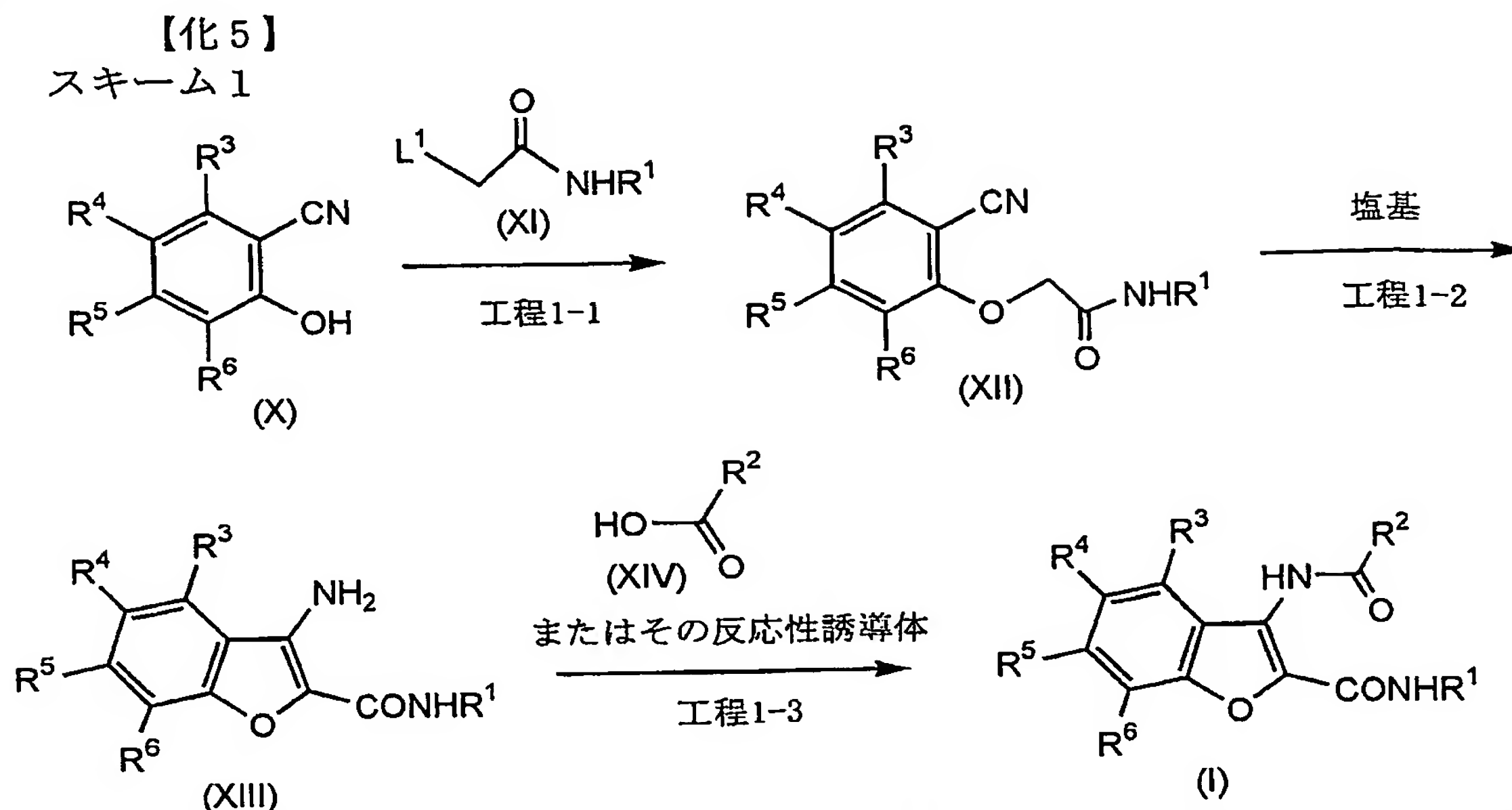
h) 非置換もしくは以下からなる群: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ基、または

i) ジ低級アルキルアミノ基である。

**【0049】**

一般式 (I) で表される化合物は、スキーム 1 ~ 3 に示す方法に従って製造することができる。

**【0050】**



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は上記と同義であり、 $L^1$  は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す。)

#### 【0051】

##### 工程1-1

2-ヒドロキシベンゾニトリル誘導体 (X) を、不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物 (XI) と縮合させることにより、化合物 (XII) が得られる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間～24時間である。

#### 【0052】

##### 工程1-2

続いて化合物 (XII) を不活性溶媒中、塩基の存在下に閉環させることにより、化合物 (XIII) が得られる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間～24時間である。

また、化合物 (XIII) は、工程1-1で得られる化合物 (XII) を単離することなく、工程1-2を行うことによっても製造することが出来る。

#### 【0053】

##### 工程1-3

次いで化合物 (XIII) を、不活性溶媒中、縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸エチル、アジ化ジフェニルホスホリルなど) の存在下にカルボン酸 (XIV) と縮合させることにより、化合物 (I) が得られる。

また、化合物 (I) は、カルボン酸 (XIV) を常法に従ってその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、4-ニトロフェニルエステル、2, 5-ジオキサ

ピロリジンエステルなど)に変換後、塩基の存在下または非存在下に化合物(XIII)と縮合させることによって得ることができる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等などが挙げられる。その反応温度は通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分～24時間である。

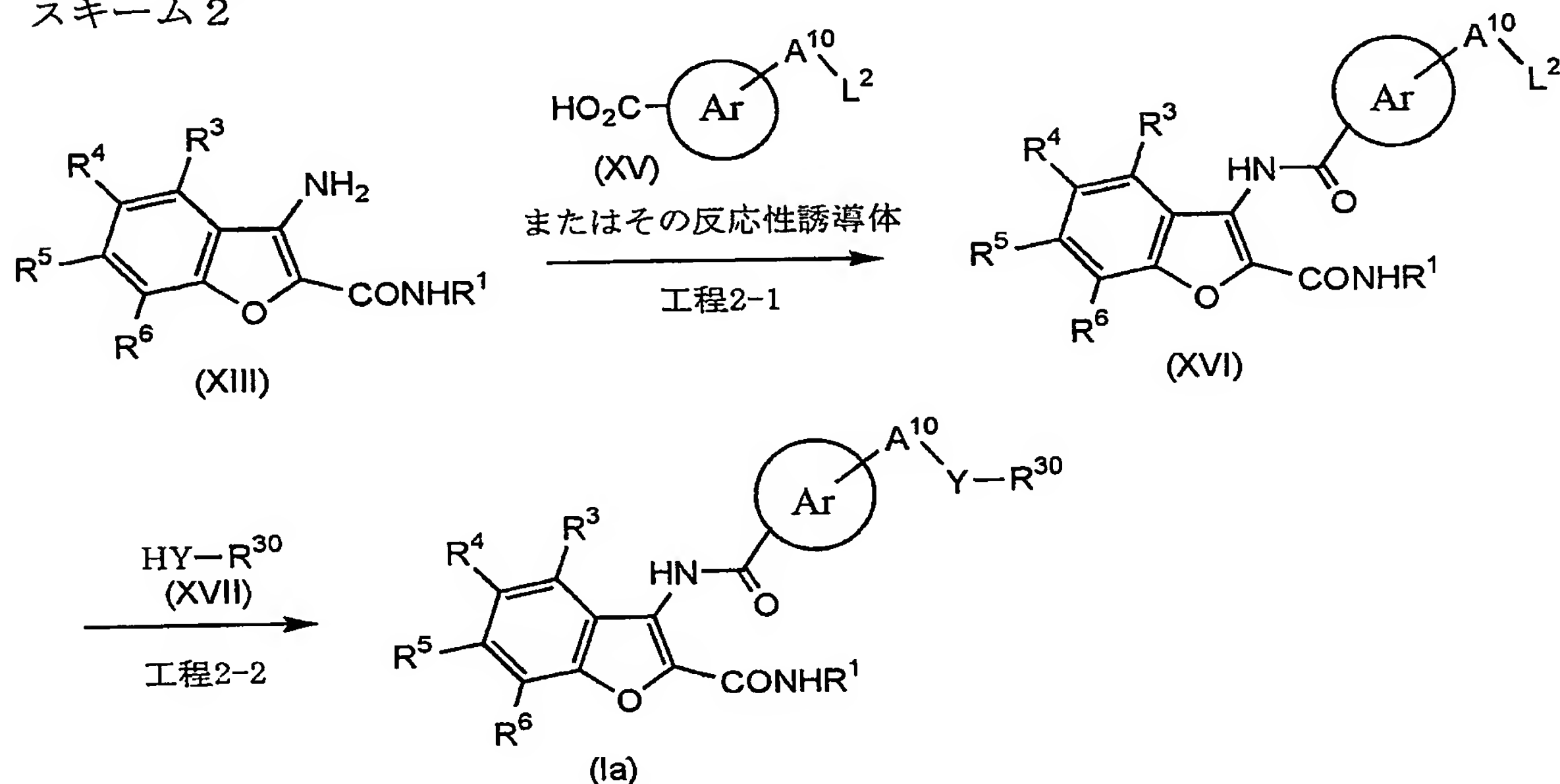
## 【0054】

一般式(I)で表される化合物のうち、一般式(Ia)で表される化合物は、スキーム2に示す方法に従って製造することができる。

## 【0055】

## 【化6】

## スキーム2



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は上記と同義であり、 $A^{10}$  は $C_{1-3}$ アルキレン基を表し、Arはアリール基またはヘテロアリール基を表し、 $L^2$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表し、Yは $-N(R^{20})-$ または $-S-$ であり、Yが $-N(R^{20})-$ である場合、 $R^{30}$ は $R^{21}$ と同義であり、Yが $-S-$ である場合、 $R^{30}$ は $R^{22}$ と同義である。)

## 【0056】

## 工程2-1

化合物(XIII)と化合物(XV)とを、工程1-3と同様にして縮合させることにより、化合物(XVI)が得られる。

## 【0057】

## 工程2-2

続いて、化合物(XVI)を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に化合物(XVI)と反応させることにより、化合物(Ia)が得られる。この反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等などが挙げられる。その反応温度は通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分～24時間である。

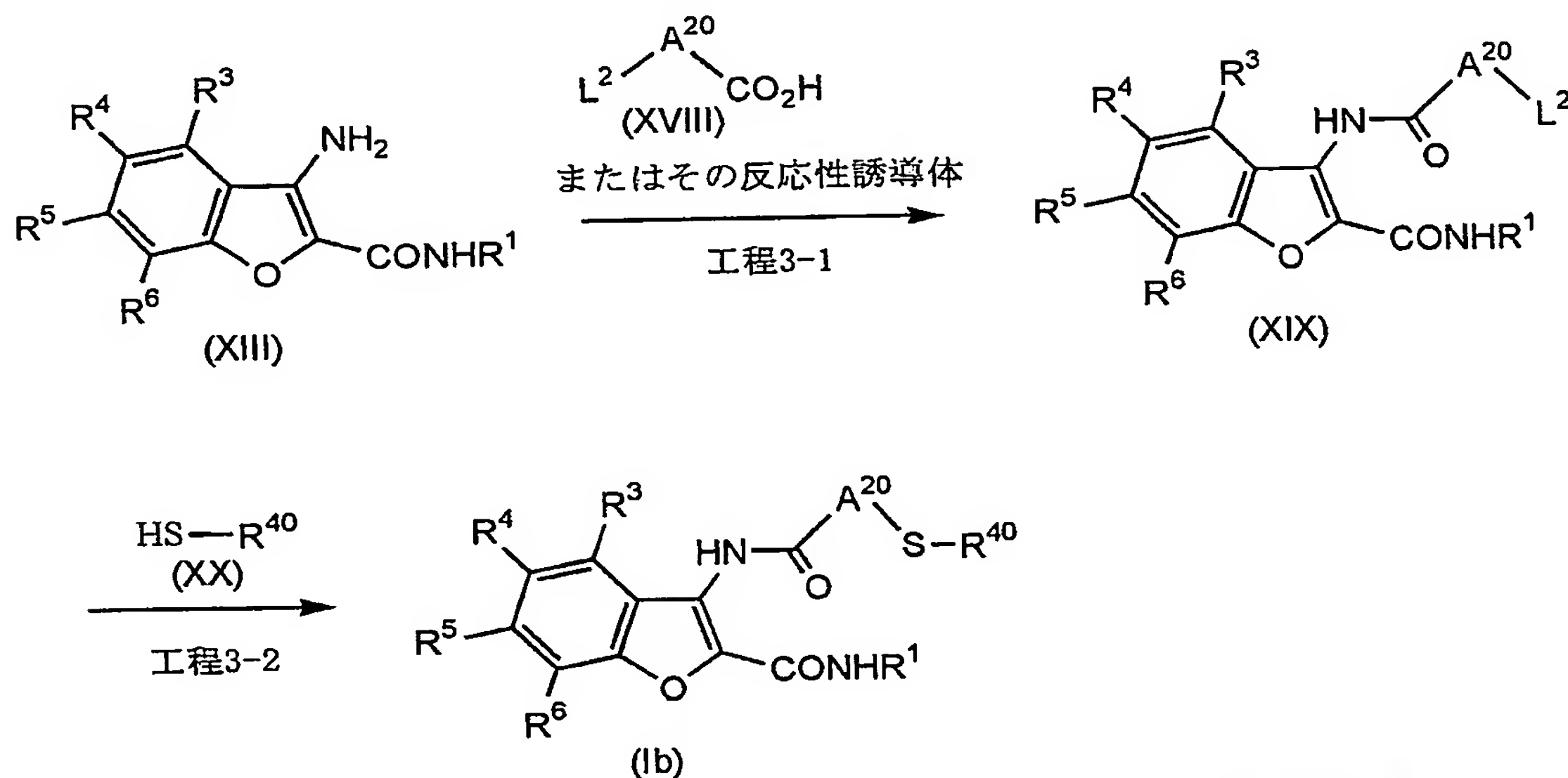
【0058】

一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ib) で表される化合物は、スキーム 3 に示す方法に従って製造することができる。

【0059】

【化7】

スキーム 3



(式中、 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$  および  $L^2$  は上記と同義であり、 $A^{20}$  は  $C_{1-6}$  アルキレン基を表し、 $R^{40}$  は非置換もしくは  $X^1, X^2, X^3, X^4$  および  $X^5$  となる群から選択される 1~5 個の基で置換されるアリール基を表し、 $X^1, X^2, X^3, X^4$  および  $X^5$  は上記と同義である。)

【0060】

工程 3-1

化合物 (XIII) と化合物 (XVIII) とを、工程 1-3 と同様にして縮合させることにより、化合物 (XIX) が得られる。

【0061】

工程 3-2

続いて、化合物 (XIX) を、不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物 (XX) と反応させることにより、化合物 (Ib) が得られる。この反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等などが挙げられる。その反応温度は通常  $-20^{\circ}C$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分~24時間である。

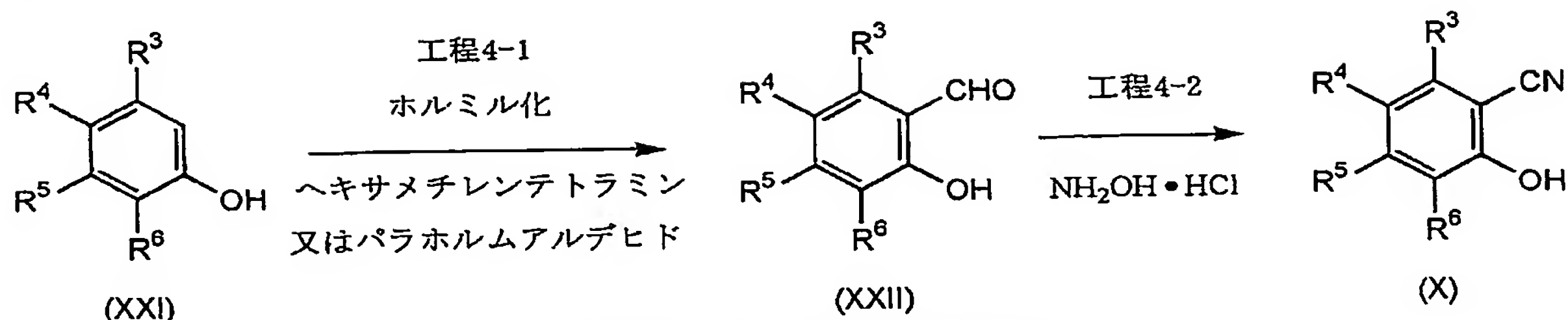
【0062】

スキーム 1 において用いられる出発原料のうち、化合物 (X) は以下のスキーム 4 または 5 に示す方法に従って製造することができる。

【0063】

## 【化8】

## スキーム4



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は上記と同義である。)

## 【0064】

## 工程4-1

フェノール誘導体 (XXI) とヘキサメチレンテトラミンとを、トリフルオロ酢酸溶媒中で縮合させることにより、イミン化合物が得られる。続いて、このイミン化合物を酸加水分解することにより、化合物 (XXII) が得られる。この縮合反応の温度は、通常、室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、反応温度によっても異なるが、通常、1～144時間である。加水分解に用いられる酸としては、例えば、硫酸水溶液などが挙げられる。加水分解反応の温度は、室温から還流温度であり、反応時間は15分から12時間である。

また、化合物 (XXII) は、フェノール誘導体 (XXI) とパラホルムアルデヒドとを、不活性溶媒 (例えば、アセトニトリルなど) 中、塩化マグネシウムおよび塩基の存在下に縮合させることによっても得られる。本反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。この縮合反応の温度は、通常、室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、反応温度によっても異なるが、通常、0.5～48時間である。

## 【0065】

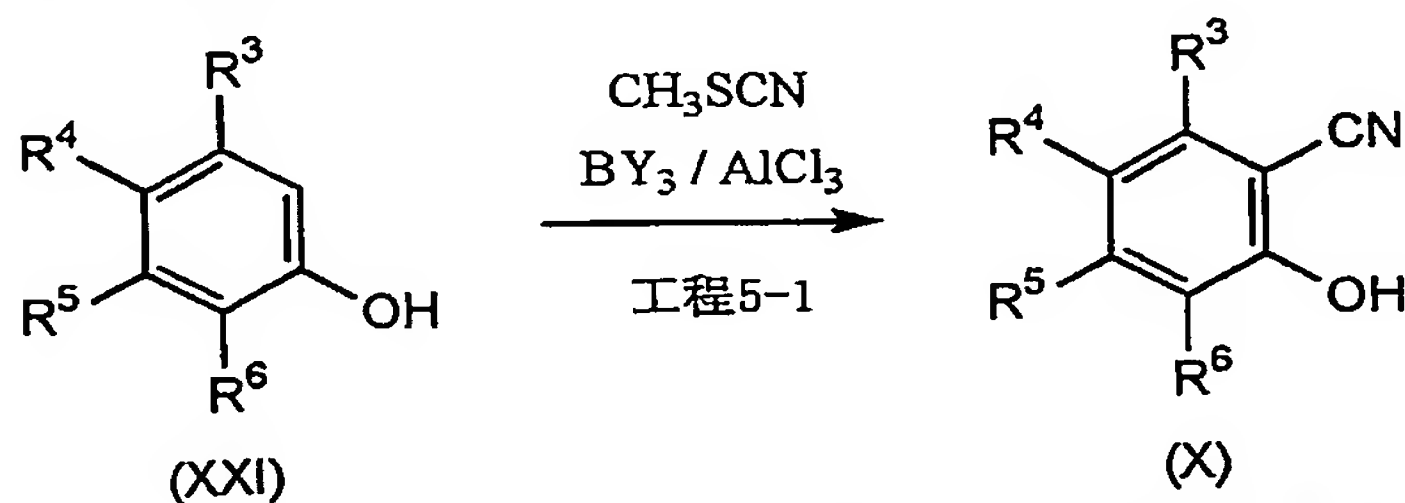
## 工程4-2

続いて、化合物 (XXII) とヒドロキシアミン塩酸塩とを、不活性溶媒 (例えば、1-メチル-2-ピロリドンなど) 中で反応させることにより、化合物 (X) が得られる。その反応温度は、通常、室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度によっても異なるが、通常、1～144時間である。

## 【0066】

## 【化9】

## スキーム5



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は上記と同義であり、Yは塩素原子または臭素原子を表す。)

## 【0067】

## 工程5-1

また化合物 (X) は、フェノール誘導体 (XXI) を、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下にメチルチオシアン酸と反応させることによっても得られる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられる。ルイス酸としては、三ハロホウ素 (例えば、三塩化ホウ素または三臭化ホウ素) / 塩化アルミニウ

ムなどが挙げられる。その反応温度は、通常、0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度によっても異なるが、通常、1～24時間である。

#### 【0068】

上記に示したスキームは、一般式(I)で表される化合物またはその製造中間体を製造するための方法のいくつかの例示であり、当業者には容易に理解され得るようにこれらのスキームの様々な改変が可能である。

#### 【0069】

一般式(I)で表される化合物、および当該化合物を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

#### 【0070】

このようにして製造される一般式(I)で表される化合物は、優れたアデノシンA<sub>2</sub>A受容体拮抗作用を有するのでアデノシンA<sub>2</sub>A受容体関連疾患、例えば、運動機能障害（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、ウィルソン病など）、うつ病、認知機能障害（例えば、アルツハイマー病など）、脳虚血性障害（脳卒中、脳血管攣縮後の脳障害など）などの治療または予防薬として有用である。

#### 【0071】

また、一般式(I)で表される化合物は、必要に応じて、アデノシンA<sub>2</sub>A受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬または脳虚血性障害治療薬と組み合わせて使用することができる。このような一般式(I)で表される化合物と組み合わせて使用できるパーキンソン病治療薬として、例えば、レボドパ、レボドパ/カルビドパ合剤、レボドパ/ベンセラジド合剤、ドロキシドパ、メレボドパ、スレオドプス；ドパミンD<sub>2</sub>受容体アゴニスト（例えば、カベルゴリン、メシル酸プロモクリプチン、テルグリド、塩酸タリペキソール、塩酸ロピニロール、メシル酸ペルゴリド、塩酸プラミペキソール、ロチゴチンなど）；抗コリン剤（例えば、プロフェナミン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸マザチコール、ピペリデン、塩酸ピロヘプチン、塩酸メチキセンなど）；COMT (catechol O-methyl transferase) 阻害剤（例えば、トルカポン、エンタカポンなど）；NMDA拮抗剤（例えば、ブジピン、など）；モノアミンオキシダーゼB阻害剤（例えば、塩酸セレギリン、メシル酸ラサギリンなど）；ゾニサミド；塩酸アマンタジンなどが挙げられる。一般式(I)で表される化合物と組み合わせて使用できる抗うつ剤として、例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、マレイン酸フルボキサミンなど）；選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（例えば、塩酸デシプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、レボキセチンなど）；セロトニン/ノルアドレナリン混合型再取り込み阻害剤（例えば、塩酸ベンラファキシン、塩酸ブプロピオン、塩酸ネファゾドン、塩酸ミルナシプランなど）などが挙げられる。一般式(I)で表される化合物と組み合わせて使用できる認知機能障害治療薬として、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、タクリン、塩酸ドネペジル、酒石酸リバスチグミン、メトリフォネート、臭化水素酸ガランタミンなど）；塩酸メマンチン；アリピプラゾール；S-8510；AC-3933などが挙げられる。一般式(I)で表される化合物と組み合わせて使用できる脳虚血性障害治療薬として、血栓溶解剤（例えば、t-PA (tissue plasminogen activator)、ウロキナーゼなど）；トロンビン阻害剤（例えば、アルガトロバンなど）；TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤（例えば、オザグレルナトリウムなど）；ラジカル消去剤（例えば、エブセレン、エダラボン、ニカラベンなど）；5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト（例えば、SUN-N4057、BAYx3702など）；NMDA拮抗剤（例えば、塩酸アプチガネルなど）；AMPA拮抗剤（例えば、S-1746など）；Rho kinase阻害剤（例えば、ファスジルなど）；src阻害剤などが挙げられる。

#### 【0072】

一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含

有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより製剤化することができる。

#### 【0073】

一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人 1 日当たり約 1 mg ~ 約 5000 mg の範囲で、非経口投与の場合は、成人 1 日当たり約 0.1 mg ~ 約 500 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

#### 【0074】

一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤および認知機能障害治療薬から選択される少なくとも 1 種とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分と一緒に含有する製剤、またはこれらの有効成分の各々を別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々にまたは同時に投与することができる。また、別々に製剤化した場合、それらの製剤を使用時に希釈剤などを用いて混合し、同時に投与することができる。

#### 【0075】

一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤および認知機能障害治療薬から選択される少なくとも 1 種とを組み合わせる医薬において、薬剤の投与量は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0076】

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体に対して強力な阻害作用を有する。さらに本発明の好ましい化合物は、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体に対して選択的な阻害作用を有する。従って、本発明の化合物は、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体関連疾患、例えば、運動機能障害、うつ病、認知機能障害、脳虚血性障害などの治療または予防剤として有用であり、特にパーキンソン病の治療または予防剤として好適である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0077】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0078】

##### 参考例 1-1

3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

2-ブロモ-4-フルオロフェノール (2g) のトリフルオロ酢酸 (10mL) 溶液に、ヘキサメチレンテトラミン (2.94g) を室温にて加え、更に 20 時間加熱還流した。反応混合物に 50% 硫酸を加え、室温にて更に 4 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて抽出を行い、水、1 mol/L 塩酸、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (1.93g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.25-7.30 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 9.83 (1H, s), 11.35 (1H, s)

## 【0079】

## 参考例 1-2

2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに2, 4-ジフルオロフェノールを用い、参考例 1-1と同様の方法により、3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.08-7.20 (2H, m), 9.88 (1H, d, J=1.9Hz), 10.72 (1H, s)

## 【0080】

## 参考例 2-1

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(1g)の1-メチル-2-ピロリドン(10mL)溶液中、ヒドロキシアミン塩酸塩(0.60g)を加えた後、120℃にて2日間加熱攪拌した。酢酸エチルにて抽出を行い、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(0.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.30-6.86 (3H, m), 7.36-7.50 (1H, m)

## 【0081】

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに対応する2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、参考例 2-1と同様の方法により、参考例 2-2~2-14を合成した。

## 【0082】

## 参考例 2-2

5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.95-7.05 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 11.05 (1H, s)

## 【0083】

## 参考例 2-3

4-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.20-6.35 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 7.45-7.60 (1H, m)

## 【0084】

## 参考例 2-4

3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.46-7.74 (2H, m), 11.42 (1H, brs)

## 【0085】

## 参考例 2-5

3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.69-7.76 (1H, m), 7.89-7.96 (1H, m), 11.01(1H, brs)

## 【0086】

## 参考例 2-6

2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.29 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.32 (2H, m)

## 【0087】

## 参考例 2-7

2-ヒドロキシ-3-メチルベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.28 (3H, s), 5.87 (1H, brs), 6.86-6.94 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m)

## 【0088】

## 参考例 2-8

1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.35-7.85 (5H, m), 8.21-8.38 (1H, m)

## 【0089】

## 参考例 2-9

2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.78 (3H, s), 5.77 (1H, brs), 6.88-6.98 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m)

【0090】

## 参考例 2-10

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.94 (3H, s), 6.27 (1H, brs), 6.86-7.16 (3H, m)

【0091】

## 参考例 2-11

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.08 (2H, s), 6.54-6.64 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m)

【0092】

## 参考例 2-12

2-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.83 (3H, s), 6.46-6.58 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

【0093】

## 参考例 2-13

3-エトキシ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.48 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.27 (1H, s), 6.80-7.15 (3H, m)

【0094】

## 参考例 2-14

4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06-1.13 (6H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 6.13-6.26 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.35 (1H, s)

【0095】

## 参考例 3-1

4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

氷冷下、3-クロロフェノール(2.86ml)をジクロロエタン(48mL)溶液中、塩化アルミニウム(4.00g)、三臭化ホウ素(3.39mL)を加えた後、更にメチルチオシアン酸(2.46mL)を加えて、塩化アルミニウムが溶解するまで室温にて攪拌した。更に120℃にて20時間加熱攪拌した。放冷した後、反応混合物に4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(99mL)を加え、約80℃にて30分間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンにて洗浄し、得られた水層に6mol/L塩酸75mLを加えて酸性とし、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて懸濁、濾取することにより表題化合物(2.5g)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.99 (1H, dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

【0096】

## 参考例 3-2

3-クロロフェノールの代わりに3-ヒドロキシビフェニルを用い、参考例3-1と同様の方法により、3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボニトリルを合成した。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.10 (1H, brs), 7.18-7.28 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.54-7.60 (3H, m)

【0097】

## 参考例 4-1

3-アミノ-4-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル(0.35g)をエタノール(20mL)に溶かし、炭酸カリウム(0.54g)を加えた後、室温にてプロモアセトアミド(0.43g)を加え、2時間加

熱還流した。更に水酸化カリウム(0.29g)を加え、12時間加熱還流した。水を加えて反応を停止し、有機溶媒を減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、水で洗浄した後、真空デシケーターにて乾燥し、表題化合物(0.25g)を得た。

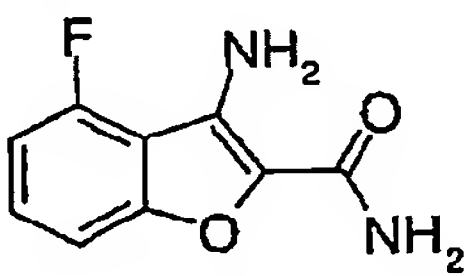
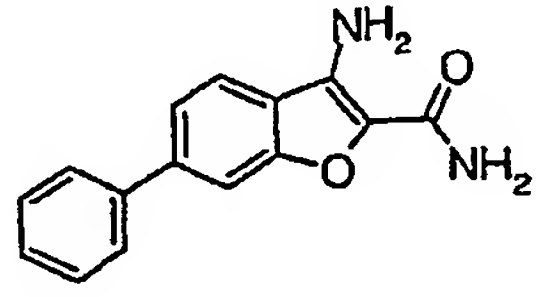
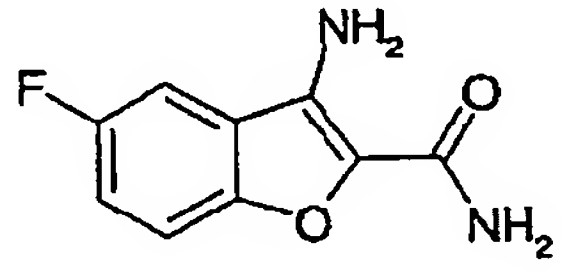
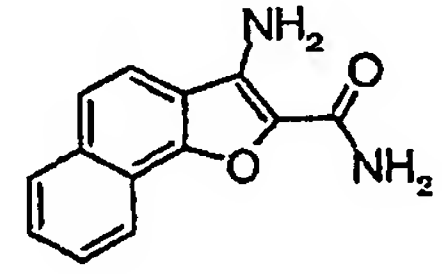
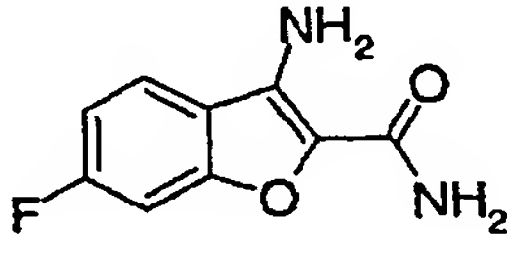
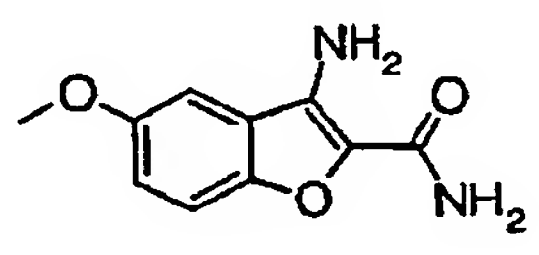
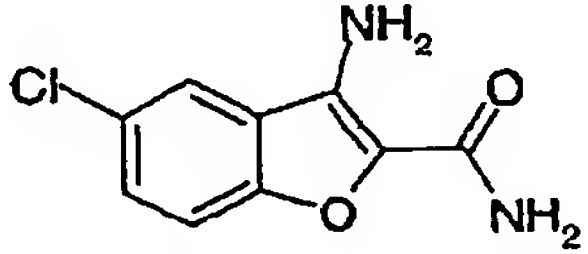
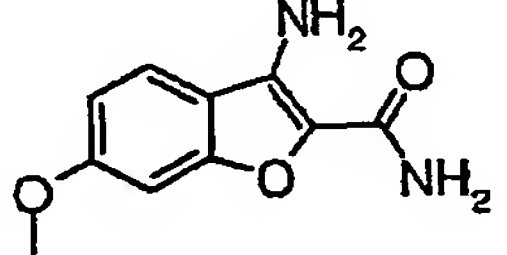
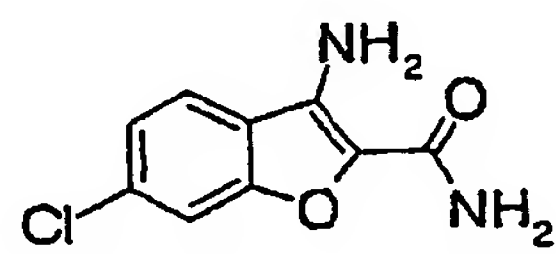
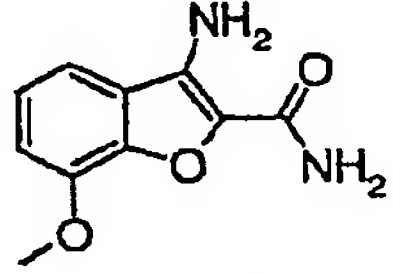
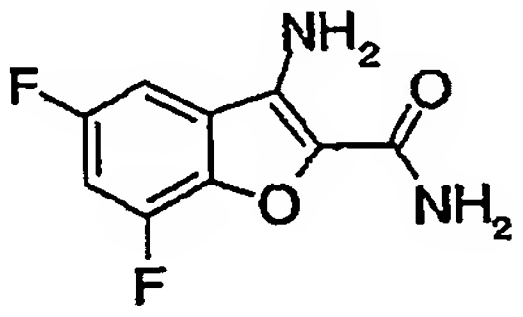
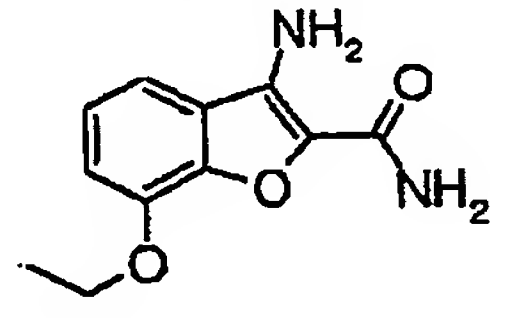
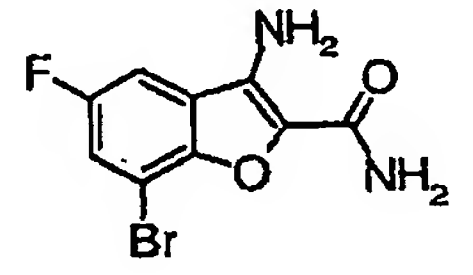
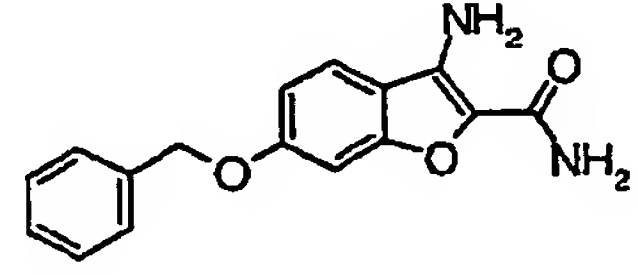
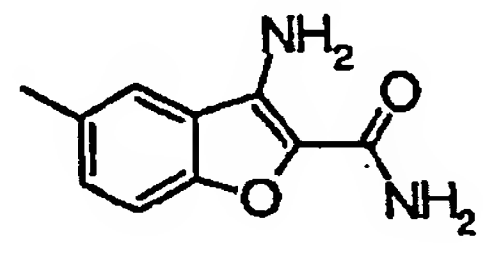
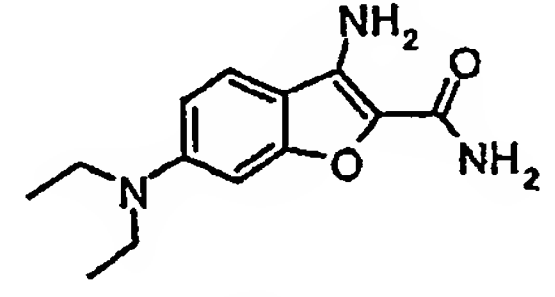
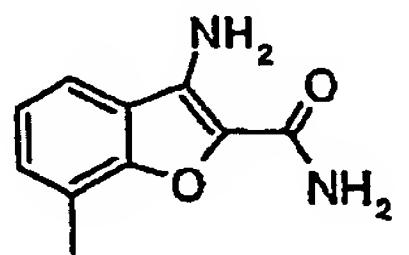
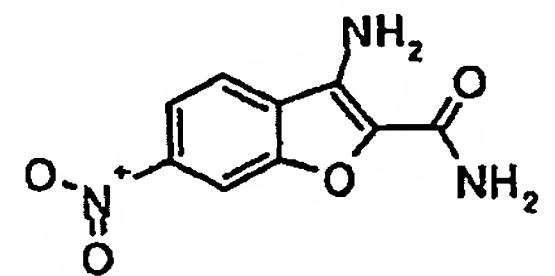
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.24 (2H, brs), 5.81 (2H, brs), 6.80-6.96 (1H, m), 7.10-7.42 (2H, m)

【0098】

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリルの代わりに対応する2-ヒドロキシベンゾニトリルを用い、参考例4と同様の方法により、参考例4-2~4-18を合成した。これらを表1に示した。

【0099】

【表 1】

参考例	構造式	参考例	構造式
4-1		4-10	
4-2		4-11	
4-3		4-12	
4-4		4-13	
4-5		4-14	
4-6		4-15	
4-7		4-16	
4-8		4-17	
4-9		4-18	

【0100】  
参考例 4-2 ~ 4-18 の物性値を以下に示した。  
【0101】

## 参考例 4 - 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.97 (2H, s), 7.08-7.72 (5H, m)

【0 1 0 2】

## 参考例 4 - 3

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.03 (2H, brs), 5.71 (2H, brs), 6.96-7.14 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m)

【0 1 0 3】

## 参考例 4 - 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.02 (2H, s), 7.12-7.50 (4H, m), 7.94-8.00 (1H, m)

【0 1 0 4】

## 参考例 4 - 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.07 (2H, brs), 7.10-7.36 (3H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m)

【0 1 0 5】

## 参考例 4 - 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.07 (2H, brs), 7.15-7.65 (4H, m)

【0 1 0 6】

## 参考例 4 - 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.06 (2H, brs), 7.29 (2H, s), 7.62-7.78 (2H, m)

【0 1 0 7】

## 参考例 4 - 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.39 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.04-7.32 (4H, m), 7.57-7.65 (1H, m)

【0 1 0 8】

## 参考例 4 - 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 5.93 (2H, brs), 7.06-7.28 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=7.6Hz)

【0 1 0 9】

## 参考例 4 - 1 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.05 (2H, brs), 7.22 (2H, brs), 7.35-7.80 (7H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2Hz)

【0 1 1 0】

## 参考例 4 - 1 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.05 (2H, brs), 7.30 (2H, brs), 7.52-8.40 (6H, m)

【0 1 1 1】

## 参考例 4 - 1 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.79 (3H, s), 5.90 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 7.17 (2H, brs), 7.31 (1H, d, J=9.0Hz), 7.40 (1H, d, J=2.7Hz)

【0 1 1 2】

## 参考例 4 - 1 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.93 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.97-7.44 (5H, m)

【0 1 1 3】

## 参考例 4 - 1 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.81 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.83-6.95 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.71 (1H, d, J=8.7Hz)

【0 1 1 4】

## 参考例 4 - 1 5

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.52 (3H, t, J=6.9Hz), 4.24 (2H, q, J=6.9Hz), 4.99 (2H, brs), 6.85-7.00 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m)

【0 1 1 5】

## 参考例 4-16

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.18 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.91-7.02 (2H, m), 7.08 (2H, brs), 7.30-7.52 (5H, m), 7.73 (1H, d, J=8.7Hz)

【0116】

## 参考例 4-17

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.05-1.18 (6H, m), 3.28-3.52 (4H, m), 5.87 (2H, brs), 6.47 (1H, s), 6.60-6.72 (1H, m), 6.84 (2H, brs), 7.55 (1H, d, J=8.9Hz)

【0117】

## 参考例 4-18

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.21 (2H, s), 7.51 (2H, brs), 8.08-8.26 (3H, m)

【0118】

## 参考例 5-1

4-フェノキシベンゾイルクロリド

4-フェノキシ安息香酸 (1.4 g) を塩化メチレン (15 mL) に懸濁した後、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) を加え、氷冷下にオキサリルクロリド (1.2 mL) を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物 (1.54 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.95-7.15 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m)

【0119】

4-フェノキシ安息香酸の代わりに対応するカルボン酸を用い、参考例 5-1 と同様の方法により、参考例 5-2 ~ 5-3 を合成した。

【0120】

## 参考例 5-2

5-エチルフラン-2-カルボニルクロリド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.5Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5Hz), 6.20-6.30 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m)

【0121】

## 参考例 5-3

3-ブromo-4-フルオロベンゾイルクロリド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.20-7.30 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m)

【0122】

## 実施例 1

3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6-1)

3-アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (0.1g) をテトラヒドロフラン (3mL) にとかし 0℃ に冷却、トリエチルアミン (0.144mL) を加えた後、シクロプロパンカルボニルクロリド (0.051mL) を加え、室温にて18時間攪拌した。水 (6mL) を加えて反応を停止し、更に1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、表題化合物 (0.063g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.80-0.98 (4H, m), 1.91-2.06 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.89 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 10.34 (1H, brs)

【0123】

## 実施例 2

3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6-2)

シクロプロパンカルボン酸 (0.018g) とトリホスゲン (0.032g) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に溶かし、室温にて N-メチルモルホリン (0.047 mL) を加えた後、15分攪拌した。3-アミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド (0.042g) のテトラヒドロフラン溶液 (1.5 mL) を加えて14時間攪拌した。ジエチルエーテルにて抽出し、10%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した後、有機

溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／テトラヒドロフラン＝7／3）により精製して、表題目的物（0.013 g）を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.80-0.95 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 7.92 (1H, brs), 7.95-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, brs), 10.37 (1H, brs)

## 【0124】

3-アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミドおよびシクロプロパンカルボニルクロリドの代わりに対応する3-アミノベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび対応する酸クロリドまたはカルボン酸を用い、実施例1または2と同様の方法により、化合物6-3～6-151を合成した。これらを表2に示した。

## 【0125】

【表 2】

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-1		6-9	
6-2		6-10	
6-3		6-11	
6-4		6-12	
6-5		6-13	
6-6		6-14	
6-7		6-15	
6-8		6-16	

表 2 (続き)

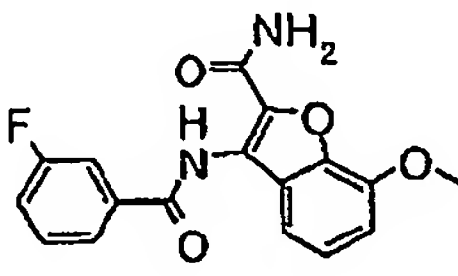
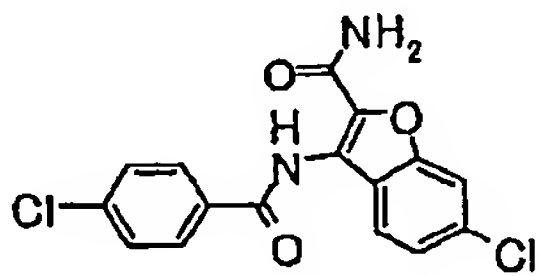
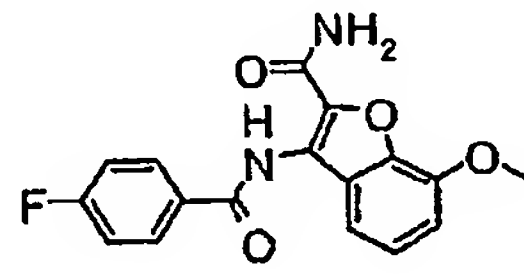
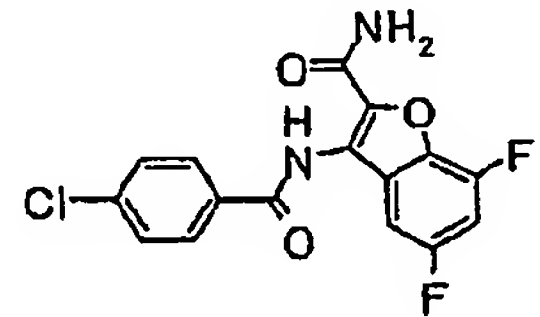
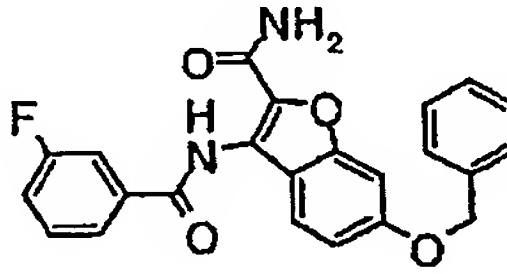
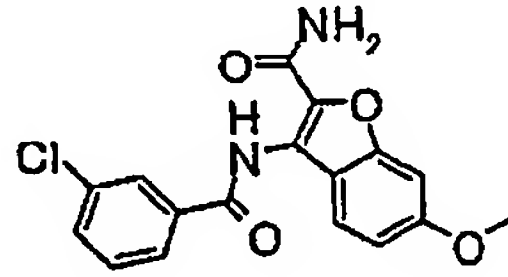
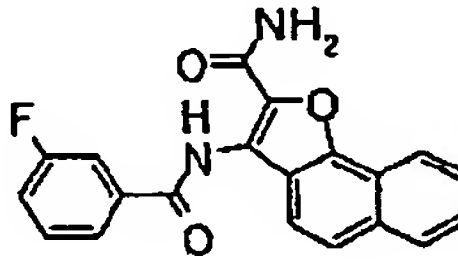
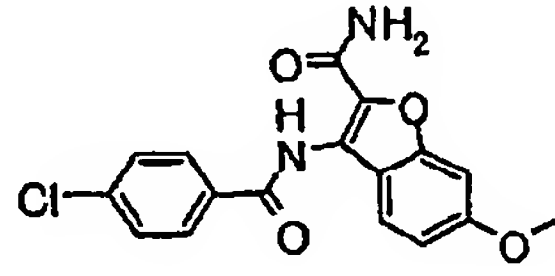
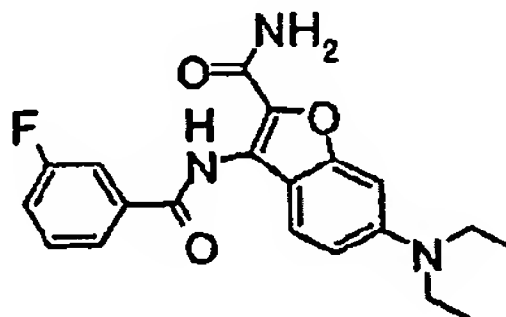
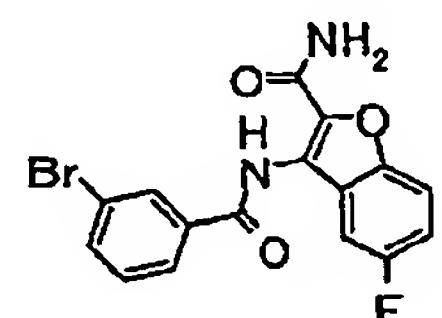
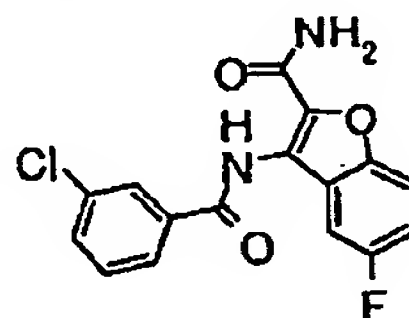
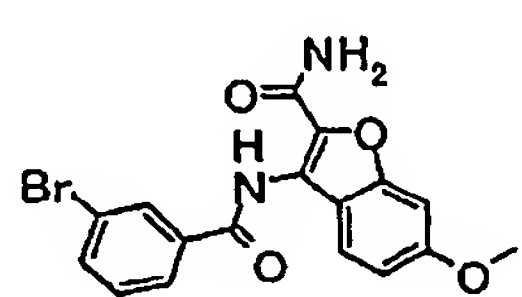
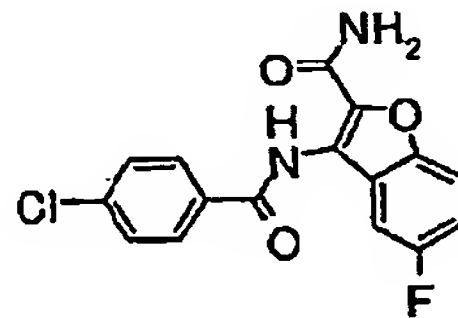
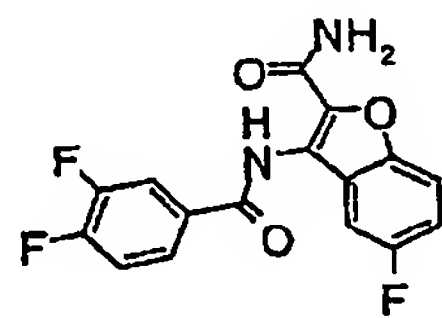
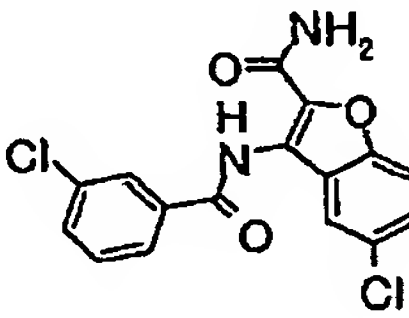
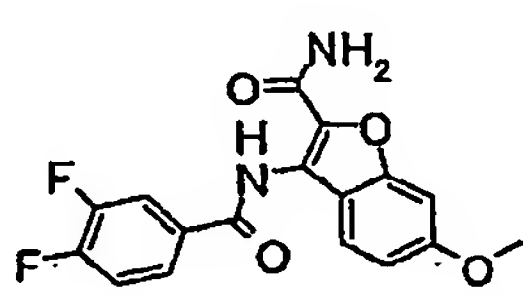
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-17		6-25	
6-18		6-26	
6-19		6-27	
6-20		6-28	
6-21		6-29	
6-22		6-30	
6-23		6-31	
6-24		6-32	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-33		6-41	
6-34		6-42	
6-35		6-43	
6-36		6-44	
6-37		6-45	
6-38		6-46	
6-39		6-47	
6-40		6-48	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-49		6-57	
6-50		6-58	
6-51		6-59	
6-52		6-60	
6-53		6-61	
6-54		6-62	
6-55		6-63	
6-56		6-64	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-65		6-73	
6-66		6-74	
6-67		6-75	
6-68		6-76	
6-69		6-77	
6-70		6-78	
6-71		6-79	
6-72		6-80	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-81		6-89	
6-82		6-90	
6-83		6-91	
6-84		6-92	
6-85		6-93	
6-86		6-94	
6-87		6-95	
6-88		6-96	

表 2 (続き)

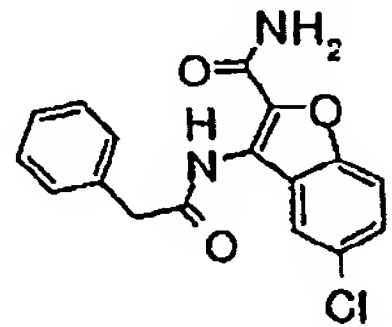
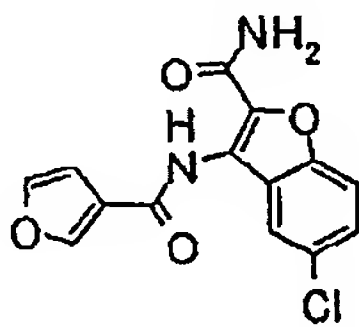
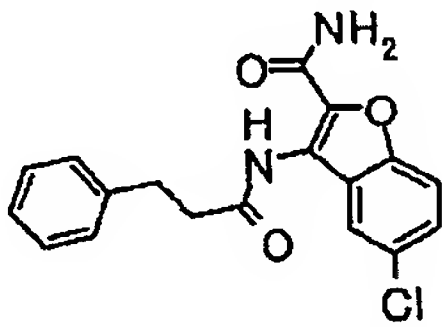
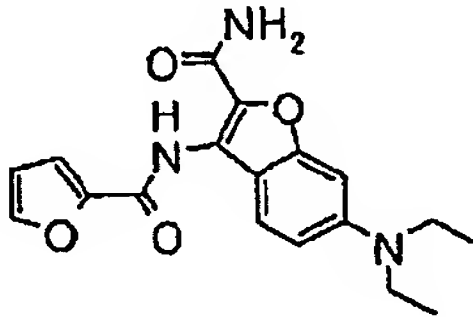
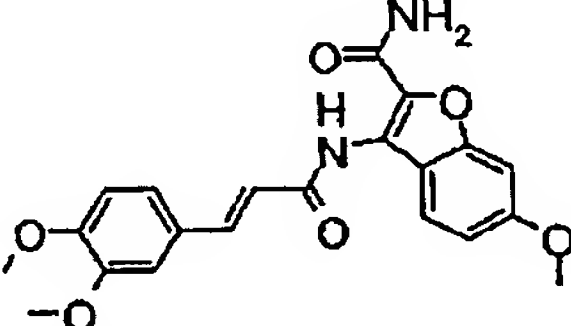
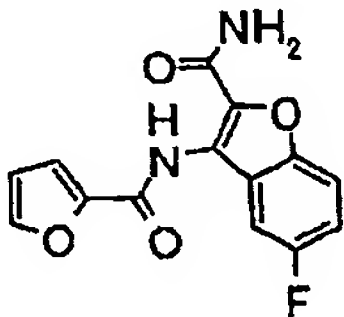
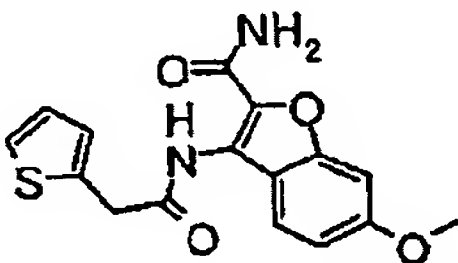
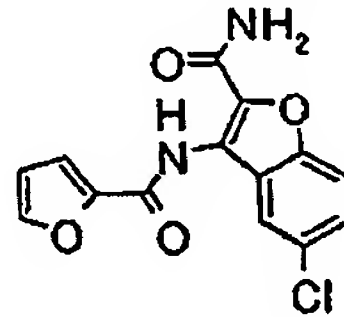
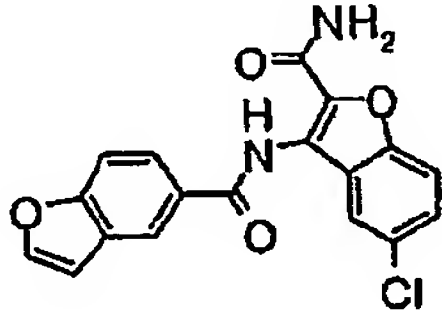
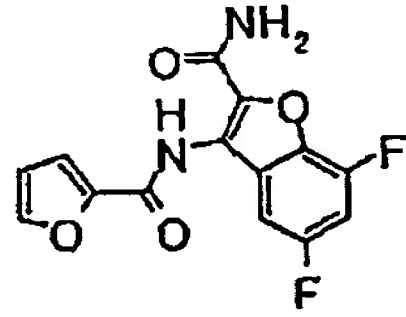
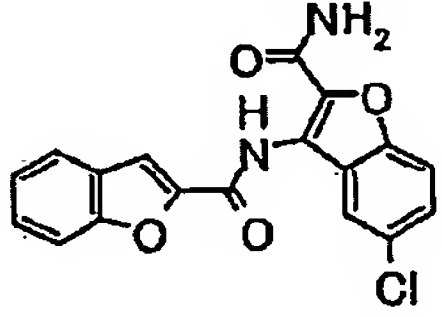
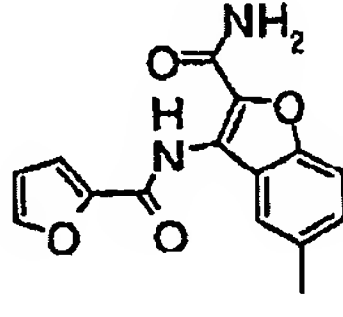
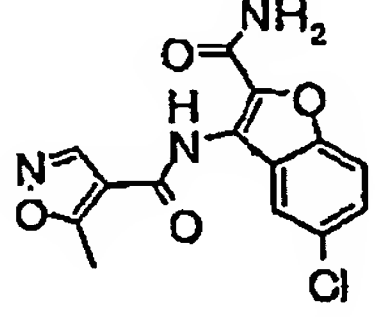
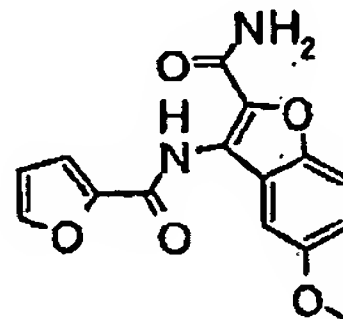
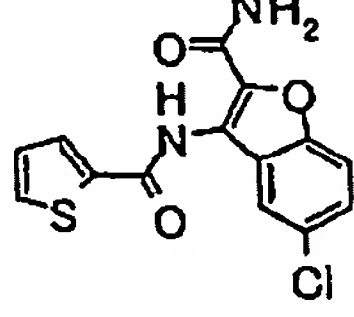
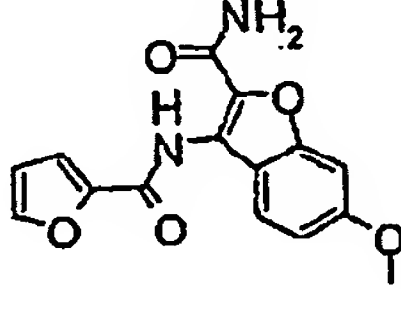
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-97		6-105	
6-98		6-106	
6-99		6-107	
6-100		6-108	
6-101		6-109	
6-102		6-110	
6-103		6-111	
6-104		6-112	

表 2 (続き)

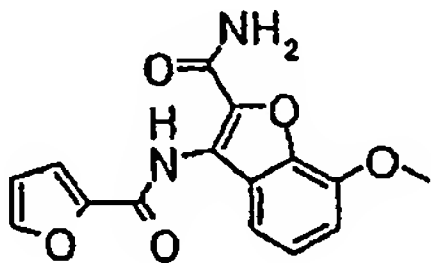
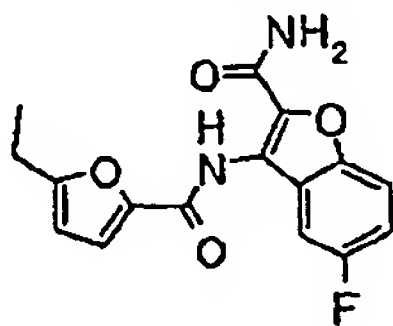
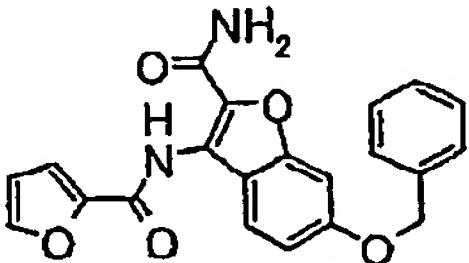
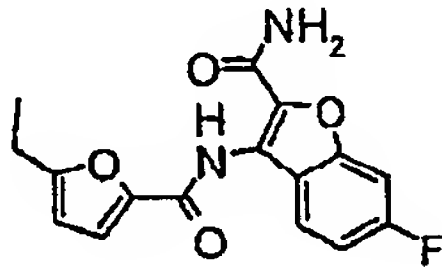
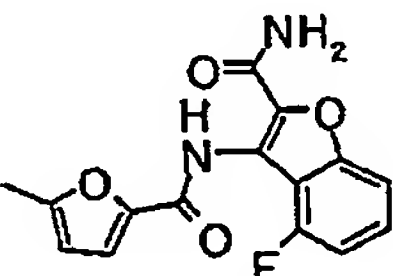
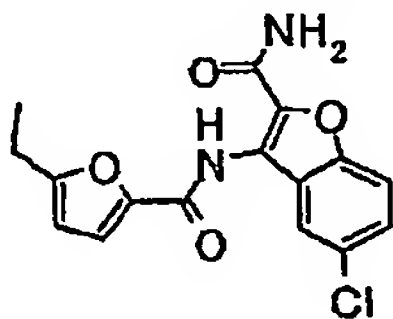
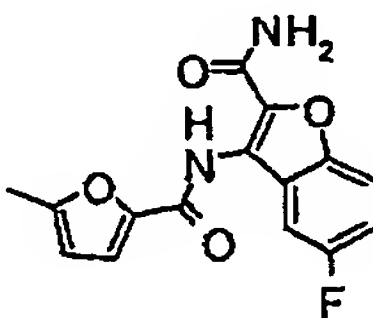
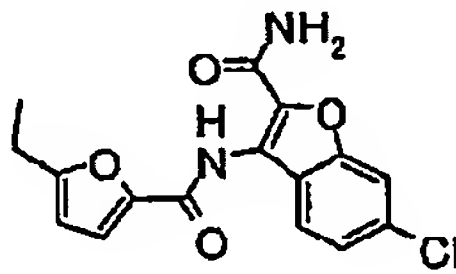
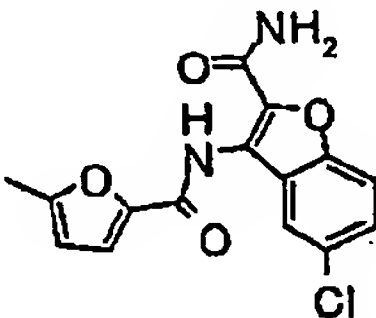
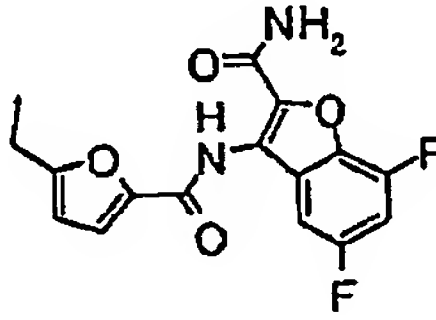
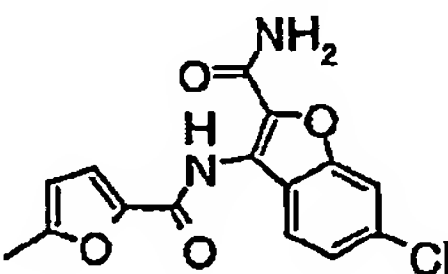
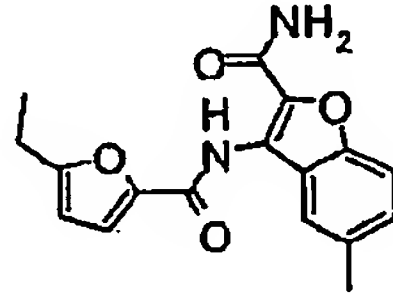
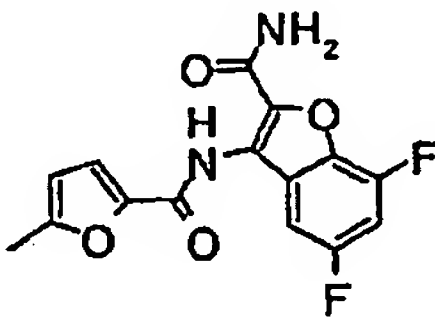
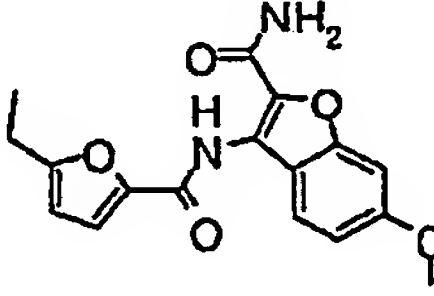
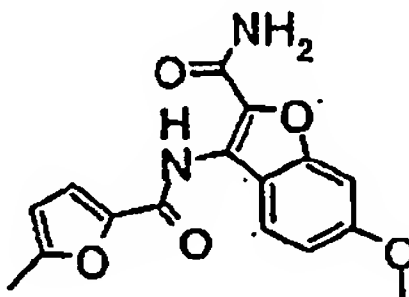
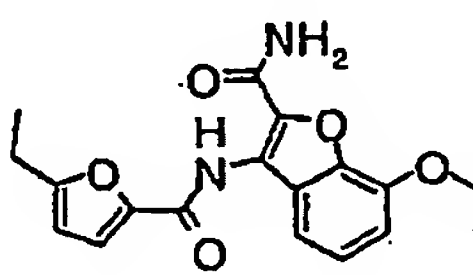
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-113		6-121	
6-114		6-122	
6-115		6-123	
6-116		6-124	
6-117		6-125	
6-118		6-126	
6-119		6-127	
6-120		6-128	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-129		6-137	
6-130		6-138	
6-131		6-139	
6-132		6-140	
6-133		6-141	
6-134		6-142	
6-135		6-143	
6-136		6-144	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
6-145		6-149	
6-146		6-150	
6-147		6-151	
6-148			

## 【0126】

化合物 6-3 ~ 6-151 の物性値を以下に示した。

## 【0127】

化合物 6-3

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.65-2.45 (4H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.47 (1H, brs), 6.70 (1H, brs), 7.30-7.50 (2H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 10.89 (1H, brs)

## 【0128】

化合物 6-4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.55-7.75 (3H, m), 7.76-8.20 (4H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 11.18 (1H, s)

## 【0129】

化合物 6-5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.36-7.95 (7H, m), 8.01 (1H, brs), 8.28 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

## 【0130】

化合物 6-6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.20-7.35 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.95 (1H, brs), 8.00-8.13 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 11.03 (1H, s)

## 【0131】

化合物 6-7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.38-7.90 (6H, m), 7.99 (1H, brs), 8.15-8.32 (2H, m),

11.03 (1H, s)

【 0 1 3 2 】

化合物 6 - 8

<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm : 7.20-7.35 (2H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m)

【 0 1 3 3 】

化合物 6 - 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.45-7.95 (6H, m), 8.06 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

【 0 1 3 4 】

化合物 6 - 1 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.48-7.94 (6H, m), 8.07 (1H, brs), 8.18 (1H, brs), 10.91 (1H, s)

【 0 1 3 5 】

化合物 6 - 1 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.43 (3H, s), 7.30-7.58 (3H, m), 7.62-7.96 (5H, m), 8.19 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

【 0 1 3 6 】

化合物 6 - 1 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.54 (3H, s), 7.20-7.38 (2H, m), 7.48-7.72 (2H, m), 7.76-8.00 (4H, m), 8.17 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

【 0 1 3 7 】

化合物 6 - 1 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.50-7.93 (4H, m), 8.10-8.50 (5H, m), 10.96 (1H, s)

【 0 1 3 8 】

化合物 6 - 1 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.81 (3H, s), 7.09-7.19 (1H, m), 7.45-7.72 (4H, m), 7.77-8.00 (3H, m), 8.18 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

【 0 1 3 9 】

化合物 6 - 1 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.99 (3H, s), 7.08-7.32 (2H, m), 7.48-7.72 (3H, m), 7.76-8.00 (3H, m), 8.13 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

【 0 1 4 0 】

化合物 6 - 1 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=7.9Hz), 7.89 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m), 10.91 (1H, s)

【 0 1 4 1 】

化合物 6 - 1 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 6.92-7.20 (2H, m), 7.45-8.28 (7H, m), 11.14 (1H, s)

【 0 1 4 2 】

化合物 6 - 1 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 4.30 (2H, q, J=6.9Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.90 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m), 10.89 (1H, s)

【 0 1 4 3 】

化合物 6 - 1 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 5.24 (2H, s), 7.00-7.20 (2H, m), 7.30-7.95 (10H, m), 8.11 (1H, brs), 8.17 (1H, d, J=9.0Hz), 11.14 (1H, s)

## 【 0 1 4 4 】

化合物 6 - 2 0

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.49-8.24 (10H, m), 8.37 (1H, brs), 8.50 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s)

## 【 0 1 4 5 】

化合物 6 - 2 1

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.14 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.43 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.58-6.64 (1H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.48-7.92 (6H, m), 8.11 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 11.27 (1H, s)

## 【 0 1 4 6 】

化合物 6 - 2 2

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.64 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.20-7.65 (4H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

## 【 0 1 4 7 】

化合物 6 - 2 3

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5.99 (1H, brs), 6.52 (1H, brs), 7.15-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.93 (1H, brs)

## 【 0 1 4 8 】

化合物 6 - 2 4

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.57 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.60-7.70 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.19 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

## 【 0 1 4 9 】

化合物 6 - 2 5

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.36-7.48 (1H, m), 7.64-7.80 (3H, m), 7.92-8.08 (3H, m), 8.16-8.32 (2H, m), 11.04 (1H, s)

## 【 0 1 5 0 】

化合物 6 - 2 6

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.52-7.80 (4H, m), 7.96-8.12 (3H, m), 8.33 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

## 【 0 1 5 1 】

化合物 6 - 2 7

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.55-8.25 (7H, m), 11.13 (1H, s)

## 【 0 1 5 2 】

化合物 6 - 2 8

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.65-7.75 (2H, m), 7.76-8.25 (5H, m), 11.15 (1H, s)

## 【 0 1 5 3 】

化合物 6 - 2 9

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.75 (2H, m), 7.80-8.05 (4H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 10.96 (1H, s)

## 【 0 1 5 4 】

化合物 6 - 3 0

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.50-7.65 (1H, m), 7.75-8.25 (6H, m), 11.12 (1H, s)

## 【 0 1 5 5 】

化合物 6 - 3 1

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 7.80-8.10 (4H, m), 8.24 (1H, brs), 10.91 (1H, s)

## 【 0 1 5 6 】

## 化合物 6 - 3 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60-8.20 (6H, m), 11.06 (1H, s)

## 【 0 1 5 7 】

## 化合物 6 - 3 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.96 (1H, brs), 8.00-8.10 (1H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 10.90 (1H, brs)

## 【 0 1 5 8 】

## 化合物 6 - 3 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.40-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.00-8.30 (4H, m), 10.95 (1H, brs)

## 【 0 1 5 9 】

## 化合物 6 - 3 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 7.95-8.25 (4H, m), 11.06 (1H, brs)

## 【 0 1 6 0 】

## 化合物 6 - 3 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.43 (3H, s), 7.35-7.55 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

## 【 0 1 6 1 】

## 化合物 6 - 3 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.42 (3H, s), 7.35-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.91 (2H, d, J=8.2Hz), 7.95-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

## 【 0 1 6 2 】

## 化合物 6 - 3 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.42 (3H, s), 7.35-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 8.32 (1H, brs), 11.04 (1H, brs)

## 【 0 1 6 3 】

## 化合物 6 - 3 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.74-8.20 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 11.15 (1H, s)

## 【 0 1 6 4 】

## 化合物 6 - 4 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 9.1Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.41 (2H, d, J=7.9Hz), 7.70-8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d, J=9.1Hz), 11.15 (1H, s)

## 【 0 1 6 5 】

## 化合物 6 - 4 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 2.42 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=7.3Hz), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.76-7.85 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

## 【 0 1 6 6 】

## 化合物 6 - 4 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 2.72 (2H, q, J=7.6Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

## 【 0 1 6 7 】

## 化合物 6 - 4 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 2.72 (2H, q, J=7.6Hz), 7.45 (2

H, d, J=8.2Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.5, 9.1Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (2H, d, J=8.2Hz), 8.02 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 8.35 (1H, d, J=2.2Hz), 11.03 (1H, s)

【0168】

化合物 6-44

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, q, J=7.6Hz), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.44 (2H, d, J=8.2Hz), 7.70-8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 11.15 (1H, s)

【0169】

化合物 6-45

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J=4.1, 9.1Hz), 7.85-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

【0170】

化合物 6-46

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.42 (2H, d, J=8.2Hz), 7.70-8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 11.14 (1H, s)

【0171】

化合物 6-47

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.40 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.6Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

【0172】

化合物 6-48

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.20-8.40 (3H, m), 11.07 (1H, s)

【0173】

化合物 6-49

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.70-8.20 (5H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 11.23 (1H, s)

【0174】

化合物 6-50

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87 (2H, s), 7.30-7.50 (1H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

【0175】

化合物 6-51

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.68 (2H, s), 5.61 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 10.89 (1H, brs)

【0176】

化合物 6-52

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87 (2H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.95-8.05 (3H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 11.05 (1H, brs)

【0177】

化合物 6-53

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.89 (2H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.95-8.15 (3H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 11.06 (1H, brs)

【0178】

化合物 6-54

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.60-7.75

(3H, m), 7.95-8.10 (3H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 11.04 (1H, s)

【 0 1 7 9 】

化合物 6 - 5 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 7.95-8.05 (3H, m), 8.17 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

【 0 1 8 0 】

化合物 6 - 5 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 7.95-8.15 (3H, m), 8.17 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

【 0 1 8 1 】

化合物 6 - 5 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.55-8.15 (6H, m), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 11.17 (1H, s)

化合物 6 - 5 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.66 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75-8.15 (4H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 11.17 (1H, s)

【 0 1 8 2 】

化合物 6 - 5 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 4.30 (2H, q, J=6.9Hz), 4.89 (2H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.55-7.75 (3H, m), 7.91 (1H, brs), 7.95-8.00 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 10.95 (1H, s)

【 0 1 8 3 】

化合物 6 - 6 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.85 (3H, m), 7.97 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.30-8.45 (2H, m), 11.01 (1H, s)

【 0 1 8 4 】

化合物 6 - 6 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.70-7.95 (2H, m), 8.05 (2H, d, J=8.8Hz), 8.30-8.45 (2H, m), 11.15 (1H, s)

【 0 1 8 5 】

化合物 6 - 6 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.75-8.20 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=8.2Hz), 8.42 (1H, s), 11.11 (1H, s)

【 0 1 8 6 】

化合物 6 - 6 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.83 (4H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

【 0 1 8 7 】

化合物 6 - 6 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.70-2.95 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.90-7.30 (2H, m), 7.40-8.30 (7H, m), 11.16 (1H, s)

【 0 1 8 8 】

化合物 6 - 6 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.23 (3H, s), 2.45 (4H, t, J=4.7Hz), 3.25-3.40 (4H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.84 (

2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 10.99 (1H, s)

## 【 0 1 8 9 】

## 化合物 6 - 6 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.20-3.40 (4H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 7.10 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80-8.00 (3H, m), 8.22 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 11.00 (1H, s)

## 【 0 1 9 0 】

## 化合物 6 - 6 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.40-1.55 (9H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 4.98 (1H, brs), 5.92 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.30-7.50 (4H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.85 (1H, brs)

## 【 0 1 9 1 】

## 化合物 6 - 6 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.4, 9.1\text{Hz}$ ), 7.90-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

## 【 0 1 9 2 】

## 化合物 6 - 6 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.90-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

## 【 0 1 9 3 】

## 化合物 6 - 7 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=2.5, 7.9\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=1.9, 8.8\text{Hz}$ ), 7.48-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, brs), 8.20-8.35 (2H, m), 11.06 (1H, s)

## 【 0 1 9 4 】

## 化合物 6 - 7 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.87 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.25 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 11.17 (1H, s)

## 【 0 1 9 5 】

## 化合物 6 - 7 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.863 (3H, s), 3.866 (3H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 7.75-8.15 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.09 (1H, s)

## 【 0 1 9 6 】

## 化合物 6 - 7 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

## 【 0 1 9 7 】

## 化合物 6 - 7 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=1.6, 8.5\text{Hz}$ ), 7.75-7.85 (3H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.21 (1H, brs), 8.39 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s)

## 【 0 1 9 8 】

## 化合物 6 - 7 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.03 (1H, s)

## 【0199】

## 化合物 6-76

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=7.9Hz), 7.67 (1H, d, J=4.1, 9.1Hz), 7.85-8.05 (2H, m), 8.10-8.35 (3H, m), 11.00 (1H, s)

## 【0200】

## 化合物 6-77

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60-8.25 (7H, m), 11.20 (1H, s)

## 【0201】

## 化合物 6-78

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70-8.30 (5H, m), 11.15 (1H, s)

## 【0202】

## 化合物 6-79

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=7.3Hz), 4.30 (2H, q, J=7.3Hz), 7.12 (1H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.2Hz), 7.72-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 8.00-8.15 (2H, m), 10.97 (1H, s)

## 【0203】

## 化合物 6-80

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.05-7.50 (7H, m), 7.55-7.80 (4H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

## 【0204】

## 化合物 6-81

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.05-7.30 (5H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 10.96 (1H, s)

## 【0205】

## 化合物 6-82

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.05-7.35 (4H, m), 7.40-7.80 (7H, m), 8.01 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 8.28 (1H, brs), 11.02 (1H, brs)

## 【0206】

## 化合物 6-83

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.05-7.35 (4H, m), 7.40-7.65 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.95 (1H, brs)

## 【0207】

## 化合物 6-84

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.42 (3H, s), 7.05-7.65 (10H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 7.90-8.00 (1H, m), 8.16 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

## 【0208】

## 化合物 6-85

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.88 (3H, s), 5.69 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 6.85-7.50 (9H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 10.95 (1H, brs)

## 【0209】

## 化合物 6-86

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.10-7.30 (5H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.65-7.85 (4H, m), 7.97 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, brs), 8.35 (1H, d, J=8.2Hz), 11.04 (1H, s)

## 【0210】

## 化合物 6-87

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.60 (4H, m), 7.65-7.85 (4H, m), 7.90-8.10 (4H,

m), 8.20-8.35 (2H, m), 11.11 (1H, s)

【0211】

化合物 6-88

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 1.60-1.90 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 7.25-7.50 (2H, m), 7.80-8.20 (4H, m), 8.45-8.60 (1H, m)

【0212】

化合物 6-89

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.75-0.95 (6H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.5, 9.1Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.87 (1H, brs), 7.95-8.25 (6H, m), 11.21 (1H, s)

【0213】

化合物 6-90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=1.9Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 10.87 (1H, s)

【0214】

化合物 6-91

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=1.6Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.94 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 10.94 (1H, s)

【0215】

化合物 6-92

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.18 (2H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.45-7.70 (4H, m), 8.02 (1H, brs), 8.25-8.30 (1H, m), 8.30 (1H, brs), 10.89 (1H, brs)

【0216】

化合物 6-93

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 6.17 (2H, s), 6.90-7.20 (3H, m), 7.40-7.65 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.15-8.30 (1H, m), 11.02 (1H, s)

【0217】

化合物 6-94

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz), 6.16 (2H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=1.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.9, 8.2Hz), 7.69 (1H, dd, J=0.9, 7.9Hz), 7.89 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.79 (1H, s)

【0218】

化合物 6-95

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.25-3.35 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.30 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 10.93 (1H, brs)

【0219】

化合物 6-96

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.05-2.25 (2H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m)

【0220】

化合物 6-97

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.82 (2H, s), 6.11 (1H, brs), 6.46 (1H, brs), 7.10-7.50 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.50-8.55 (1H, m), 9.94 (1H, brs)

【0221】

化合物 6-98

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.82 (2H, t, J=7.9Hz), 3.11 (2H, t, J=7.9Hz), 5.68 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 7.15-7.55 (7H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 9.82 (1H, brs)

## 【0222】

化合物 6-99

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.90-7.10 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.76 (1H, brs), 7.94 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 10.26 (1H, brs)

## 【0223】

化合物 6-100

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.5, 9.1Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.3, 5.0Hz), 7.74 (1H, brs), 7.90 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 10.34 (1H, s)

## 【0224】

化合物 6-101

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 6.75-6.90 (1H, m), 7.25-7.75 (4H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m)

## 【0225】

化合物 6-102

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.90 (6H, m), 8.08 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 8.40-8.45 (1H, m), 11.36 (1H, brs)

## 【0226】

化合物 6-103

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 2.74 (3H, s), 7.25-7.50 (2H, m), 8.30-8.70 (2H, m)

## 【0227】

化合物 6-104

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.64 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.10-7.20 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.84 (1H, brs)

## 【0228】

化合物 6-105

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.64 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 6.80-6.90 (1H, m), 7.30-7.55 (3H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.54 (1H, brs)

## 【0229】

化合物 6-106

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.14 (6H, t, J=7.1Hz), 3.43 (4H, q, J=7.1Hz), 6.56-6.62 (1H, m), 6.72-6.84 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.50-8.03 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=9.1Hz), 11.21 (1H, s)

## 【0230】

化合物 6-107

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.74-6.82 (1H, m), 7.34-7.47 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.96-8.12 (3H, m), 8.31 (1H, brs), 11.04 (1H, s)

## 【0231】

化合物 6-108

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.72-6.84 (1H, m), 7.32-7.72 (3H, m), 7.96-8.11 (2H, m), 8.31 (1H, brs), 8.37-8.47 (1H, m), 11.04 (1H, s)

## 【0232】

化合物 6-109

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.70-6.90 (1H, m), 7.30-7.70 (2H, m), 7.85-8.20 (3H, m), 8.36 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

## 【0233】

化合物 6-110

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.43 (3H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.12 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

## 【 0 2 3 4 】

化合物 6 - 1 1 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.81 (3H, s), 6.70-6.85 (1H, m), 7.05-7.60 (3H, m), 7.74-8.10 (3H, m), 8.20 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

## 【 0 2 3 5 】

化合物 6 - 1 1 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.98 (3H, s), 6.72-6.82 (1H, m), 7.08-7.40 (3H, m), 7.78-8.24 (4H, m), 10.98 (1H, s)

## 【 0 2 3 6 】

化合物 6 - 1 1 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.86 (3H, s), 6.72-7.40 (4H, m), 7.86 (1H, brs), 7.96-8.35 (3H, m), 11.14 (1H, s)

## 【 0 2 3 7 】

化合物 6 - 1 1 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.24 (2H, s), 6.72-6.83 (1H, m), 7.00-7.58 (8H, m), 7.85 (1H, brs), 7.97-8.20 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 11.14 (1H, s)

## 【 0 2 3 8 】

化合物 6 - 1 1 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.40 (3H, s), 6.30-6.40 (1H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=3.2Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 9.98 (1H, s)

## 【 0 2 3 9 】

化合物 6 - 1 1 6

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.45 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.15-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.35-8.40 (1H, m), 10.72 (1H, brs)

## 【 0 2 4 0 】

化合物 6 - 1 1 7

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.45 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.15-6.25 (1H, m), 6.38 (1H, brs), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.73 (1H, brs)

## 【 0 2 4 1 】

化合物 6 - 1 1 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.41 (3H, s), 6.32-6.47 (1H, m), 7.20-7.48 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.36 (1H, d, J=8.7Hz), 10.99 (1H, s)

## 【 0 2 4 2 】

化合物 6 - 1 1 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.41 (3H, s), 6.35-6.47 (1H, m), 7.22-7.33 (1H, m), 7.54-7.64 (1H, m), 7.88-7.96 (1H, m), 8.05 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

## 【 0 2 4 3 】

化合物 6 - 1 2 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.30 (3H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.82 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 11.07 (1H, brs)

## 【 0 2 4 4 】

## 化合物 6 - 1 2 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.10-8.15 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.06 (1H, brs)

【 0 2 4 5 】

## 化合物 6 - 1 2 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 6.35-6.45 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.95 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.35-8.50 (1H, m), 11.12 (1H, s)

【 0 2 4 6 】

## 化合物 6 - 1 2 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 8.40-8.50 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

【 0 2 4 7 】

## 化合物 6 - 1 2 4

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 11.09 (1H, brs)

【 0 2 4 8 】

## 化合物 6 - 1 2 5

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.8Hz), 2.76 (2H, q, J=7.8Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 11.03 (1H, brs)

【 0 2 4 9 】

## 化合物 6 - 1 2 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.43 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m), 8.17 (1H, brs), 11.01 (1H, brs)

【 0 2 5 0 】

## 化合物 6 - 1 2 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 3.86 (3H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 11.17 (1H, brs)

【 0 2 5 1 】

## 化合物 6 - 1 2 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 1.42 (3H, t, J=6.9Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz), 6.41 (1H, d, J=3.5Hz), 7.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.92 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

【 0 2 5 2 】

## 化合物 6 - 1 2 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.86 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.86 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.15-8.30 (1H, m), 11.16 (1H, brs)

【 0 2 5 3 】

## 化合物 6 - 1 3 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.25-7.30 (1H, m), 7.40-7.70 (6H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.16 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.48 (1H, brs)

【 0 2 5 4 】

## 化合物 6 - 1 3 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.15 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 8.45-8.55 (1H, m), 11.50 (1H, brs)

【 0 2 5 5 】

## 化合物 6 - 1 3 2

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.25-7.65 (6H, m), 7.85-8.10 (3H, m), 8.23 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 11.42 (1H, brs)

【 0 2 5 6 】

## 化合物 6 - 1 3 3

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.85-8.15 (4H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 11.55 (1H, brs)

【 0 2 5 7 】

## 化合物 6 - 1 3 4

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.00 (1H, m), 8.15-8.40 (1H, m), 8.60-8.80 (2H, m)

【 0 2 5 8 】

## 化合物 6 - 1 3 5

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 7.30-7.60 (3H, m), 8.20-8.80 (3H, m), 9.10-9.30 (1H, m)

【 0 2 5 9 】

## 化合物 6 - 1 3 6

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2Hz), 7.74-8.20 (4H, m), 8.38 (1H, dd, J=2.5, 8.2Hz), 8.99 (1H, d, J=2.2Hz), 11.12 (1H, s)

【 0 2 6 0 】

## 化合物 6 - 1 3 7

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.15-7.33 (4H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J=4.1, 9.1Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.8, 9.5Hz), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.40 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 8.78 (1H, d, J=2.5Hz), 10.90 (1H, s)

【 0 2 6 1 】

## 化合物 6 - 1 3 8

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.95 (1H, brs), 8.10-8.30 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 8.77 (1H, d, J=2.5Hz), 10.97 (1H, s)

【 0 2 6 2 】

## 化合物 6 - 1 3 9

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.45 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 10.76 (1H, s)

【 0 2 6 3 】

## 化合物 6 - 1 4 0

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.45 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.54 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.63 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J=2.2Hz), 10.76 (1H, s)

【 0 2 6 4 】

## 化合物 6 - 1 4 1

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.45 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.08-7.15 (1H, d, J=7.9Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.75-7.95 (2H, d, J=8.2Hz), 8.07 (1H, brs), 10.73 (1H, s)

【 0 2 6 5 】

## 化合物 6-142

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.82 (2H, s), 6.95-7.15 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 11.16 (1H, brs)

【0266】

## 化合物 6-143

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.70 (2H, s), 6.90-7.15 (5H, m), 7.30-7.50 (4H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 11.17 (1H, brs)

【0267】

## 化合物 6-144

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.88 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.63 (1H, brs), 6.24 (1H, brs), 6.85-7.15 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 11.11 (1H, brs)

【0268】

## 化合物 6-145

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.83 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.25 (1H, brs), 11.13 (1H, brs)

【0269】

## 化合物 6-146

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.84 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 8.40-8.45 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

【0270】

## 化合物 6-147

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.88 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.54 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 6.80-7.10 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 11.09 (1H, brs)

【0271】

## 化合物 6-148

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.58 (6H, s), 7.05-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.22 (1H, brs), 11.24 (1H, brs)

【0272】

## 化合物 6-149

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.58 (6H, s), 7.05-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.97 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.40-8.50 (1H, m), 11.28 (1H, brs)

【0273】

## 化合物 6-150

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.23 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.25-7.45 (4H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.60-7.65 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.22 (1H, brs), 10.90 (1H, s)

【0274】

## 化合物 6-151

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.23 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.25-7.45 (3H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.41 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.90 (1H, s)

【0275】

## 実施例 3

6-メトキシ-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7-1)

3-(3-クロロメチルベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (73 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.035 mL) と 4-フェニルピペラジン (76 mg) を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾別して、表題化合物 (67 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.50-2.60 (4H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-7.15 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.75-8.15 (4H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 11.19 (1H, brs)

## 【0276】

3-(3-クロロメチルベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび 4-フェニルピペラジンの代わりに対応するベンジルハライドまたは 2-クロロメチルフラン、およびアミンもしくはチオールを用い、実施例 3 と同様の方法により、化合物 7-2 ~ 7-10 を合成した。これらを表 3 に示した。

## 【0277】

【表 3】

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
7-1		7-6	
7-2		7-7	
7-3		7-8	
7-4		7-9	
7-5		7-10	

## 【0278】

化合物 7-2 ~ 7-10 の物性値を以下に示した。

## 【0279】

化合物 7-2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.65-1.75 (4H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.06 (1H, s)

brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.18 (1H, brs)

【0280】

化合物 7-3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.85 (6H, d, J=6.6Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.64 (1H, h eptet, J=6.6Hz), 2.08 (1H, brs), 2.45-2.55 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-8.15 (4H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 11.14 (1H, brs)

【0281】

化合物 7-4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.00-1.25 (5H, m), 1.50-2.05 (6H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.45-7.70 (2H, m), 7.80-8.10 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.14 (1H, brs)

【0282】

化合物 7-5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.90-7.25 (4H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.04 (1H, brs), 8.15-8.25 (1H, m), 11.11 (1H, brs)

【0283】

化合物 7-6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.90-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.11 (1H, brs), 12.25 (1H, brs)

【0284】

化合物 7-7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.95-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

【0285】

化合物 7-8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.55-2.70 (4H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.60-6.65 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.25-8.30 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

【0286】

化合物 7-9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.10-2.25 (6H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.80-3.95 (5H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.11 (1H, brs)

【0287】

化合物 7-10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.86 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.90-7.25 (5H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.89 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

【0288】

試験例 1

ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体阻害作用試験

1) ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体発現細胞の作成

対数増殖期のCHO-K1細胞をトリプシン処理し、10%ウシ胎仔血清(三光純薬社製)を含むD-MEM/F-12培地(インビトロジェン社製)で浮遊状態にした。これにOPTI-MEM I(インビトロジェン社製)で調整したヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体発現用のプラスミドとトランスフェクション試薬Lipofectamine 200

0 (インビトロジェン社製) の混合液を加えた。この細胞懸濁液をポリ-D-リジンコートの96ウェルプレートへ細胞  $5 \times 10^4$  個/well でまき、37℃、5%CO<sub>2</sub> の条件下で24~30時間培養後、試験に使用した。

#### 【0289】

##### 2) ヒトアデノシンA<sub>2A</sub> 受容体阻害活性の測定

試験化合物をまずジメチルスルホキシドで溶解した後、細胞由来のリガンドであるアデノシンを不活化するアデノシンデアミナーゼ2.5ユニット/mL (カルビオケム社製) およびホスホジエステラーゼ阻害剤であるRolipram (シグマ社製) 30 μMを含むD-MEM/F-12培地で調整した。

細胞をD-MEM/F-12培地150 μL/well で2回洗浄し、試験化合物を50 μLずつ加えた。37℃、5%CO<sub>2</sub> 下で10分間培養後、アデノシンデアミナーゼおよびRolipramを含むD-MEM/F-12培地で調整した1.2 nMの5'-N-エチルカルボキシアミドアデノシン (NECA; シグマ社製) を50 μLずつ加え、37℃、5%CO<sub>2</sub> 下で25分間培養した。この反応の停止およびそれ以降のcAMPの測定は、アプライドバイオシステムズ社製のcAMPエンザイムイムノアッセイキットを用いて行った。化学発光の検出はMicroplate Luminometer TR717 (アプライドバイオシステムズ社製) を使用した。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率およびK<sub>i</sub>を以下の式に従って算出した。

阻害率 (%) =  $\left[ 1 - \frac{(\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{アデノシンデアミナーゼおよびRolipramを含むD-MEM/F-12培地のみのcAMP量})}{(\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{アデノシンデアミナーゼおよびRolipramを含むD-MEM/F-12培地のみのcAMP量})} \right] \times 100$

また試験化合物と同一プレートで測定、算出したNECAに対するK<sub>m</sub>を用い、阻害定数K<sub>i</sub>を、以下の式に従って算出した。

$$K_i = IC_{50} / \left\{ 1 + (6 \times 10^{10} / K_m) \right\}$$

その結果を下記の表4に示した。

#### 【0290】

【表 4】

化合物番号	K <sub>i</sub> 値 (nM)
6-2	4.1
6-15	6.5
6-36	6.4
6-91	6.5
6-108	9.3
6-109	2.7
6-133	3.2
6-138	4.5
6-141	9.3
6-150	2.2
7-1	8.0
7-7	8.6

## 【0291】

## 試験例 2

ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

本発明の化合物のパーキンソン病治療薬としての有用性は、以下の薬物誘発パーキンソンモデルを用いて評価することができる。

パーキンソン病は、黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞の変性・脱落を伴い、線条体のドパミン量が著明に減少することによって引き起こされる運動機能障害である。ラットにドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用のあるハロペリドールを投与すると、ドパミン性神経伝達を遮断するためパーキンソン様症状の一つであるカタレプシーを起こす。

雄性ラット (Crj:CD (SD) IGS、体重200-250 g、日本チャールズ・リバー株式会社)、1群6-8匹に、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗薬ハロペリドール (セレネース注射液、大日本製薬株式会社) 0.25 mg/kgを腹腔内投与し、その4時間後にカタレプシー症状を水平棒試験 (Morelli and Chiara, Eur. J. Pharmacol. 117:179-185 (1985)) を用いて測定した。被験化合物 (30 mg/kg) は、0.3% Tween 80含有蒸留水に懸濁しカタレプシー症状観察の2時間前に腹腔内投与した。また対照群として、0.3% Tween 80含有蒸留水を同様に腹腔内投与した。ラットの両前肢を高さ13-14 cmに設定した棒 (直径3 mm) に懸け静止したときから両前肢が棒から落ちるまでの時間を測定し、カタレプシー持続時間とした。

その結果、本発明の化合物は、優れたカタレプシー改善作用を示し、パーキンソン病治療薬としての有用性が確認された。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0292】

一般式 (I) で表される化合物は、優れたアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有するのでアデノシンA<sub>2A</sub>受容体が媒介する疾患、例えば、運動機能障害、うつ病、認知機能障害、脳虚血性障害などの治療または予防剤として有用である。

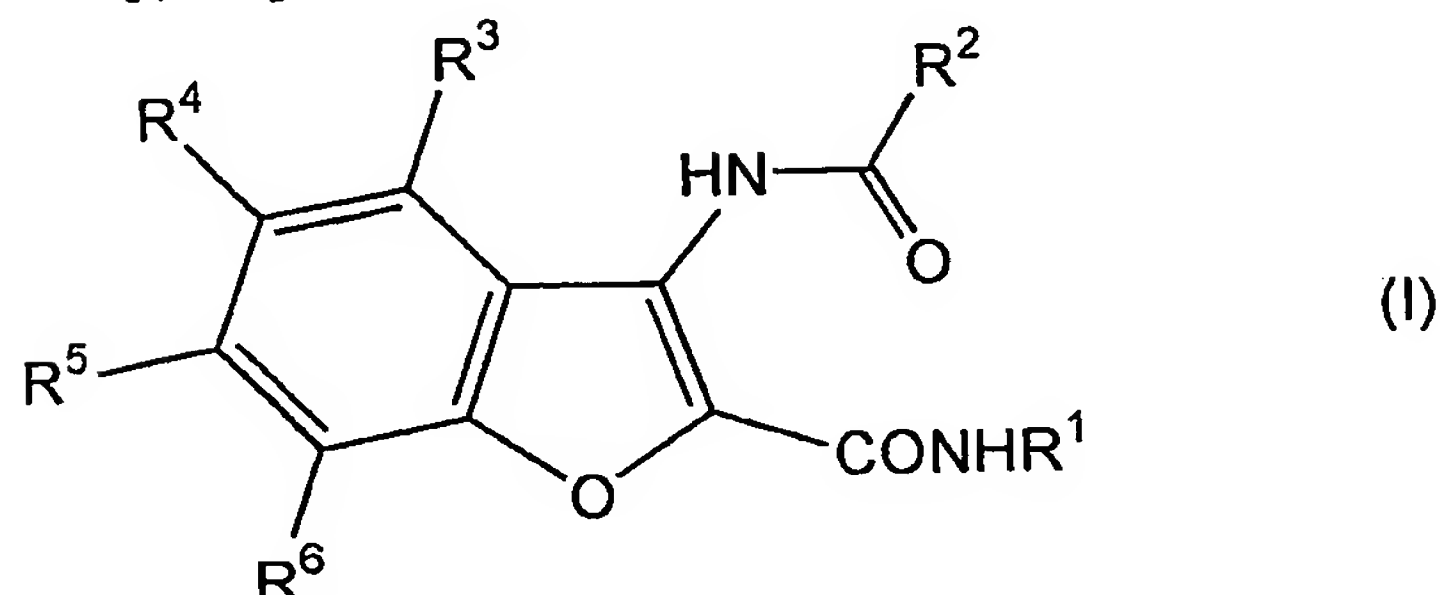
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する新規な化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



〔式中、R<sup>1</sup> は水素または低級アルキルであり；R<sup>2</sup> はシクロアルキル、アリール、アラ  
ルキル、アリールアルケニル、低級アルコキシ低級アルキル、アリールオキシ低級アルキ  
ル、ヘテロアリール、ヘテロアリール低級アルキル等であり；R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup>  
はそれぞれ水素、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルコキ  
シ、水酸基、アリール等であり；但し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup> の少なくとも一つは  
水素以外である〕で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは薬理学的に許容さ  
れる塩。本発明の化合物は、優れたアデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有するので、アデ  
ノシンA<sub>2A</sub> 受容体関連疾患、特に運動機能障害、うつ病、認知機能障害、脳虚血性障害  
などの治療または予防剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-019235
受付番号	50400136522
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 1月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年 1月28日
-------	-------------

特願 2004-019235

出願人履歴情報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日

1990年 8月31日

[変更理由]

新規登録

住所

長野県松本市芳野19番48号

氏名

キッセイ薬品工業株式会社